

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 763**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2007.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 31/07** (2006.01)  
**A61K 31/22** (2006.01)  
**A61K 31/23** (2006.01)  
**A61K 31/232** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.11.2019 PCT/EP2019/082510**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2020 WO20109272**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2019 E 19808595 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 3880168**

54 Título: **Formulaciones pediátricas acuosas de retinol**

30 Prioridad:

**26.11.2018 EP 18208340**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.11.2024**

73 Titular/es:

**ORPHANIX GMBH (100.0%)  
Lederergasse 18/1  
4020 Linz, AT**

72 Inventor/es:

**NOVAK, PHILIPP;  
SELIGER, CHRISTIAN y  
BAUER, JOCHEN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 988 763 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Formulaciones pediátricas acuosas de retinol

5 **Campo de la invención**

La presente invención se relaciona con composiciones pediátricas acuosas de retinol, particularmente composiciones farmacéuticas acuosas como se define en las reivindicaciones, para usarse como un medicamento pediátrico en el tratamiento o prevención de deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A.

**Antecedentes de la invención**

Se requiere aumentar el suministro de vitamina A en pacientes con absorción gastrointestinal limitada o nula debido a desequilibrios nutricionales, prematuridad del tracto gastrointestinal, producción insuficiente de bilis y/u otras enfermedades subyacentes. Esto se aplica particularmente a enfermedades como displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, enfermedad del hígado con colestasis, atresia biliar, enfermedades asociadas con el trasplante de hígado, cirrosis biliar primaria, xerosis conjuntival, mancha de Bitot, xerosis corneal, ulceración y xerosis corneal, queratomalacia, ceguera nocturna, adaptación a la oscuridad, cicatrices xeroftálmicas de la córnea, manifestaciones oculares, xeroftalmia nos, sarampión o kwashiorkor. Se ha descrito que el suministro parenteral de vitamina A es benéfico para prevenir o tratar esas enfermedades.

Desde hace más de 35 años la mayoría de los casos de deficiencia generalizada de retinol (vitamina A) se ha encontrado en infantes prematuros (NPTL1). Los infantes prematuros nacen con almacenes corporales inadecuados de vitamina A en el hígado fetal, así como en la retina. Además de bajas concentraciones en tejido los infantes prematuros tienen bajas concentraciones en plasma de retinol y su portador esencial, proteína de unión retinol.

Las concentraciones en plasma de retinol permaneces bajas durante la estancia del infante en la unidad neonatal y este evento persiste en la infancia tardía (NPTL2, NPTL3, NPTL4, NPTL5). De este modo, los infantes prematuros son particularmente propensos a enfermedades asociadas con la deficiencia de vitamina A, como enfermedades de los tractos respiratorio y gastrointestinal, así como enfermedades de los ojos, como retinopatía de la prematuridad (ROP).

Si un infante nace prematuramente, el acrecentamiento de la vitamina A en el útero se interrumpe en esta etapa crucial y los neonatos prematuros son de mucha adquisición de vitamina A transplacentaria, lo cual es fundamental para construir suficientes almacenes de vitamina A en el hígado fetal y en la retina durante el tercer trimestre (NPTL3).

La administración oral de retinol es típicamente ineficaz en infantes prematuros. Esta población más vulnerable requiere de este modo una modalidad de tratamiento particular en comparación con neonatos más maduros. Dado que los neonatos prematuros con bajo peso al nacer están en alto riesgo de varias enfermedades como se mencionó anteriormente y tienen bajos almacenes de retinol al nacer combinado con una absorción enteral indeficiente, pueden beneficiarse en particular de la administración de retinol y deberá suplementar de esta manera con una forma de dosificación parenteral de retinol, apropiada para la edad, al menos en la primera infancia (NPTL6).

Más de cien años desde el descubrimiento de un "factor A soluble en grasas" presente en grasas animales y necesario para el crecimiento normal, así como la salud del epitelio corneo, la deficiencia de vitamina A sigue siendo común en el mundo desarrollo donde contribuye significativamente a mortalidad y morbilidad infantil. En contraste, en los países más ricos la deficiencia en vitamina A no es común y se confina casi exclusivamente a sujetos más viejos con trastornos de malabsorción significativos. La excepción notable a esto es la población infantil prematura. Nacidos con almacenes reducidos de vitamina A, los infantes prematuros requieren vitamina A para continuar con el desarrollo pulmonar y retinal. El término genérico "vitamina A" incluye un número de compuestos solubles en grasa, incluyendo el retinol (la forma de alcohol), ésteres de retinol (palmitato de retinol, acetato de retinol o propionato de retinol), retinaldehído y ácido retinoico (NPTL7).

El compuesto de vitamina A más comúnmente utilizado en formulaciones parenterales es el palmitato de retinol de éster de retinol. En general, todos los compuestos de vitamina A son sensibles al oxígeno, calor y luz y, por lo tanto desafiante para formularlos y producirlos (NPTL8).

Se han descrito emulsiones a base de vitamina A para administración parenteral, donde las emulsiones están libres de polisorbatos y copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno (PTL1 y PTL2).

Sin embargo, las emulsiones tienen muchas desventajas en la producción y administración en el cuidado intensivo: La filtración estéril muy comúnmente no es factible en la producción comercial, típicamente el producto tiene que ser esterilizado térmicamente lo cual es problemático con los ingredientes sensibles al calor como el retinol. Las

emulsiones que contienen vitamina típicamente son opacas y blancas-lechosas. Son propensas a contaminación microbiana y cualquier tipo de impurezas no puede ser detectado directamente por el personal que produce el producto final o por el personal médico que administra este en cuidado intensivo (NPTL9, NPTL10, NPTL20), lo cual constituye una desventaja adicional. Además, como puede observarse en los ejemplos de la PTL1 y PTL2, el proceso de fabricación de esas emulsiones es muy complejo, aunque los productos exhiben estabilidad limitada.

Muchos solubilizantes no iónicos tienen el potencial de liberar histamina después de la administración parenteral. La histamina es el mediador inflamatorio más importante relacionado con los mastocitos y basófilos cuando se desafían durante una reacción alérgica, en la cual puede observarse taquipnea, disnea espiratoria y aun espasmo y la histamina juega un papel crucial en la anafilaxis y la causa de la muerte.

Un producto disponible comercialmente es la "Vitamina A Nepalm" de Nepalm, Francia (NPTL26), la cual puede considerarse como una microemulsión que contiene aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno RH 40. Esta formulación también está libre de polisorbatos y copolímeros de bloques de polioxietileno/polioxipropileno (NPTL 11).

Otro producto de vitamina A parenteral de Cambridge Pharmaceuticals (NPTL12), que contiene aceite de ricino polietoxilado, ya no está disponible. Una formulación de vitamina A parenteral adicional es AQUASOL A (NPTL14; NPTL27).

Una emulsión no puede esterilizarse utilizando filtros estériles, necesita ser esterilizada térmicamente lo cual es una desventaja particularmente con las sustancias sensibles al calor, como las vitaminas solubles en lípidos.

#### Breve descripción de la figura

La Figura 1 es la salida de vitamina A después de la administración con jeringa a diferentes tiempos de retención. Véase el Ejemplo 2.

#### Breve descripción de la invención

Como se explicó anteriormente, los infantes recién nacidos, en particular los infantes prematuros, son propensos a enfermedades asociadas con la deficiencia de vitamina A, como enfermedades del tracto respiratorio resultando, por ejemplo, en displasia broncopulmonar (DBP), así como enfermedades de los ojos resultantes, por ejemplo, en retinopatía de la prematuridad (ROP).

De este modo, existe una necesidad urgente y no satisfecha de una formulación farmacéutica estable novedosa de vitamina A, que sea adecuada para la administración intramuscular e intravenosa y esté libre de excipientes peligrosos para los infantes.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación estable de vitamina A para el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de la vitamina A específicamente en la población pediátrica. A este respecto, un objetivo más de la invención es proporcionar una formulación de vitamina A correspondiente la cual no contiene ningún excipiente o peligroso que conduzcan a anafilaxis, la cual es adecuada para administración intravenosa o intramuscular y que puede diluirse fácilmente.

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa para usarse como un medicamento pediátrico en el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina A o una enfermedad relacionada con la deficiencia de vitamina A, donde la composición comprende:

- retinol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo,
- uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico, y
- uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

donde la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,5; donde el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico están presentes como micelas que tienen un diámetro de partícula medio en volumen, determinado por difracción láser, de aproximadamente 100 nm o menos; donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mOsm/kg. en donde la composición es una composición farmacéutica acuosa transparente; en donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con un valor numérico, se refiere a  $\pm 10\%$  del valor numérico indicado, y en donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con los puntos finales de un intervalo, se refiere al intervalo desde el punto final inferior  $-10\%$  de su valor numérico indicado hasta el punto final superior  $+10\%$  de su valor numérico indicado.

La composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención es altamente ventajosa sobre emulsiones de vitamina A, particularmente porque es clara/transparente, tiene baja viscosidad y de este modo, es

fácil de administrar.

5 La claridad o transparencia de la composición farmacéutica es de importancia particular puesto que permite la detección de grumos, coágulos o partículas durante la fabricación o posteriormente en la administración en la ubicación de la cama. Si esos grumos, coágulos o partículas no fueran fácilmente detectables, como es el caso con las emulsiones, esto implicaría el riesgo de causar trombos que conducen a eventos adversos serios y potencialmente peligrosos para la vida.

10 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención es particularmente muy adecuada para neonatos y está libre de excipientes potencialmente peligrosos para los neonatos. Además, su agente solubilizante es adecuado para la administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM) por igual y se ha encontrado que tiene excelente tolerancia local y libera menos histamina en comparación con otro solubilizante iónico utilizado en otras formulaciones de vitamina A. También exhibe estabilidad a largo plazo mejorada y tiene una alta claridad óptica. Además, es adecuada, por ejemplo, con cloruro de sodio al 0,9 % y dextrosa al 5 % hasta aproximadamente 1:99, permitiendo de este modo la administración intravenosa precisa con el tiempo.

15 La composición de acuerdo con la invención es además ventajosa debido a que exhibe interacción particularmente baja con los artículos desechables médicos como la tubería de infusión, jeringas y catéteres.

20 La composición de la invención contiene micelas con un diámetro de menos de aproximadamente 100 nm y de este modo puede esterilizarse por filtración estéril. Esto es ventajoso puesto que la composición de acuerdo con la invención no requiere, en consecuencia, excipientes antimicrobianos. En consecuencia, la composición farmacéutica acuosa proporcionada aquí preferiblemente está libre de excipientes antimicrobianos.

25 La composición de la invención se suministra preferiblemente como un régimen terapéutico, amigable con el usuario, que contiene aproximadamente solo 12 dosis unitarias, por lo que se puede evitarse la reutilización del recipiente de dosis unitaria.

### 30 Descripción detallada de la invención

Como se describió anteriormente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica acuosa para utilizarse como un medicamento pediátrico en el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A, donde la composición comprende:

- 35
- retinol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo,
  - uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico, y
  - uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

40 donde la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,5; donde el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico están presentes como micelas que tienen un diámetro de partícula medio en volumen, determinado por difracción láser, de aproximadamente 100 nm o menos;

45 donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mOsm/kg; en donde la composición es una composición farmacéutica acuosa transparente;

en donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con un valor numérico, se refiere a  $\pm 10\%$  del valor numérico indicado, y

50 en donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con los puntos finales de un intervalo, se refiere al intervalo desde el punto final inferior  $-10\%$  de su valor numérico indicado hasta el punto final superior  $+10\%$  de su valor numérico indicado.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usarse en el

tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A en un infante humano, donde la composición farmacéutica comprende:

- 55
- retinol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo,
  - uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico, y
  - uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;

60 donde la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,5; donde el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico están presentes como micelas que tienen un diámetro de partícula medio en volumen, determinado por difracción láser, de aproximadamente 100 nm o menos;

65 donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mOsm/kg.

donde la composición es una composición farmacéutica acuosa transparente; en donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con un valor numérico, se refiere a  $\pm 10\%$

del valor numérico indicado, y  
 en donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con los puntos finales de un intervalo, se refiere al intervalo desde el punto final inferior -10 % de su valor numérico indicado hasta el punto final superior +10 % de su valor numérico indicado.

5 La presente invención se describirá con mayor detalle en lo siguiente.

El retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

10 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene retinol y/o uno o más ésteres de retinol farmacéuticamente aceptables. En otras palabras, la composición farmacéutica acuosa puede contener únicamente retinol, únicamente un éster de retinol, una combinación de retinol con uno o más ésteres de retinol o una combinación de dos o más ésteres de retinol.

15 Es preferible que la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contenga uno o más ésteres de retinol. De manera aún más preferible, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene un éster de retinol.

20 El éster de retinol no está particularmente limitado y puede ser cualquier éster farmacéuticamente aceptable de retinol. Preferiblemente, el éster de retinol es retinol esterificado con un ácido carboxílico R-COOH, en el que R es alquilo de C<sub>1-25</sub> o alquenilo de C<sub>2-25</sub>, donde el alquilo y el alquenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) grupos hidroxilo (OH). El alquilo es preferiblemente un alquilo de C<sub>1-20</sub>, de manera más preferible un alquilo de C<sub>1-15</sub>, de manera más preferible aún un alquilo de C<sub>1-15</sub> lineal y de manera aún más preferible un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-14</sub>-CH<sub>3</sub> (como, por ejemplo, -CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-CH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>). El alquenilo es preferiblemente un alquenilo de C<sub>2-20</sub>, de manera más preferible un alquenilo de C<sub>2-15</sub> y de manera aún más preferible un alquenilo de C<sub>2-15</sub> lineal (como, por ejemplo, -CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>). Se prefiere que el alquilo o el alquenilo no esté sustituido con ningún grupo hidroxilo. Se prefiere aún más que el grupo R sea un alquilo (como se describió anteriormente).

30 En consecuencia, el éster de retinol es preferiblemente retinol esterificado con un ácido carboxílico R-COOH, donde R es alquilo de C<sub>1-25</sub>, más de manera más preferible donde R es alquilo de C<sub>1-15</sub> y de manera aún más preferible donde R es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-14</sub>-CH<sub>3</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>).

35 Se prefiere de manera particular que la composición farmacéutica acuosa de la presente invención comprenda un éster de retinol farmacéuticamente aceptable, el cual es seleccionado de acetato de retinol, propionato de retinol y palmitato de retinol. De manera aún más preferible, la composición farmacéutica acuosa comprende palmitato de retinol.

40 El retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo está contenido preferiblemente en la composición farmacéutica acuosa de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 5 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 3,5 % en peso, de manera más preferible de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 2,5 % en peso de manera aún más preferible de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 2 % en peso, de manera aún más preferible de aproximadamente 1,25 hasta aproximadamente 1,75 % en peso, del retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado  
 45 como la masa de retinol, sobre la base del peso (masa) total de la composición farmacéutica acuosa.

En otras palabras, el retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo está contenido preferiblemente en la composición farmacéutica acuosa de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 10000 hasta aproximadamente 200000 UI (unidades internacionales), expresadas como retinol, por 1 ml; de manera más preferible en una cantidad de aproximadamente 50000 UI, expresada como retinol, por 1 ml.

Uno o más de los ésteres de polietilenglicol del ácido hidroxiestéarico.

55 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención contiene uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico.

Preferiblemente, uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico son cada uno independientemente un monoéster de ácido 12-hidroxiestéarico con polietilenglicol. El polietilenglicol es preferiblemente un polietilenglicol que tiene de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 unidades repetidas de etilenglicol.

60 De manera más preferible, el éster de polietilenglicol del ácido hidroxiestéarico es macrogol-15-hidroxiestearato, el cual es ácido 12-hidroxiestéarico polioxietilado en la funcionalidad ácida con 15 unidades repetidas de polioxietileno. El macrogol-15-hidroxiestearato es un solubilizante y agente emulsificante no iónico compuesto de mono y diésteres de poliglicol de ácido 12-hidroxiestéarico (parte lipofílica) y aproximadamente 30 % en peso de polietilenglicol libre  
 65 (parte hidrofílica) y está disponible con el CAS No. 70142-34-6. El macrogol-15-hidroxiestearato se encuentra disponible comercialmente de BASF como "Solutol HS 15" (NPTL25). Se ha encontrado que el macrogol-15-

hidroxiestearato es particularmente adecuado para la administración parenteral de la composición farmacéutica acuosa de la invención. su liberación de histamina es comparable con la de la solución salina lo cual facilita el uso en pacientes vulnerables, inmunocomprometidos.

- 5 Uno o más de los ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico es/están preferiblemente contenidos en la composición farmacéutica acuosa de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 % en peso, preferiblemente de 2 hasta aproximadamente 30 % en peso, de manera más preferible de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 25 % en peso, de manera aún más preferible de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 20 % en peso y de manera aún más preferible de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 15 % en peso, sobre la base del peso total de la composición farmacéutica acuosa.

Uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables

- 15 La composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención contiene agua como solvente. El agua en la composición farmacéutica acuosa es preferiblemente agua para inyección (por ejemplo, como se define en la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), 8va Edición del 1 de Julio de 2015, incluyendo el suplemento 8,6). El agua para inyección (WFI) puede prepararse utilizando técnicas conocidas en el estado de la técnica, por ejemplo, por destilación o por tecnologías de membrana (como osmosis inversa o ultrafiltración), como se describe, por ejemplo, en Felton LA (ed.), Remington: Essentials de Pharmaceutics, Pharmaceutical Press, 2013. Además, la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención es preferiblemente una solución acuosa.

La composición farmacéutica acuosa de la presente invención puede, en principio, contener cualquier tipo y cantidad de excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 Para estabilizar el retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular contra la degradación por oxígeno, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención preferiblemente contiene al menos un antioxidante, como, por ejemplo, ácido ascórbico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), ácido cítrico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o ácido fosfórico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Se prefiere que la composición farmacéutica acuosa comprenda ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con ácido cítrico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o ácido fosfórico (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

- 35 Como se explicó anteriormente, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención preferiblemente contiene ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de ácido ascórbico pueden formarse, por ejemplo, como una sal del anión ascorbato con un catión fisiológicamente aceptable. Las sales de adición de base ejemplares comprenden, por ejemplo: sales de metal alcalino como sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo como sales de calcio o magnesio; sales de zinc; sales de amonio; sales de amina alifática como trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, sales de procaína, sales de meglumina, sales de etilendiamina o sales de colina; sales de aralkil amina como sales de N,N-dibenciletildiamina, sales de benzatina, sales de benetamina; sales de amina aromática heterocíclica como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácido básicas como sales de arginina, sales de lisina o sales de histidina. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de ácido ascórbico incluyen, en particular, ascorbato de sodio, ascorbato de potasio o ascorbato de calcio. De manera más preferible, la sal farmacéuticamente aceptable de ácido ascórbico es ascorbato de sodio o ascorbato de calcio.

- 50 Se prefiere que la composición farmacéutica acuosa de la presente invención comprenda ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml, de manera más preferible en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 20 mg/ml, de manera aún más preferible en una cantidad de aproximadamente 8 mg/ml hasta aproximadamente 15 mg/ml y de manera aún más preferible en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml, expresada en términos de la cantidad de ácido ascórbico.

- 55 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención también puede contener ácido cítrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de ácido cítrico pueden formarse, por ejemplo, como una sal del anión citrato con un catión fisiológicamente aceptable. Las sales de adición de base ejemplares comprenden, por ejemplo: sales de metal alcalino como sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo como sales de calcio o magnesio; sales de zinc; sales de amonio; sales de amina alifática como trimetilamina, trietilamina, diciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, sales de procaína, sales de meglumina, sales de etilendiamina o sales de colina; sales de aralkil amina como sales de N,N-dibenciletildiamina, sales de benzatina, sales de benetamina; sales de amina aromática heterocíclica como sales de piridina, sales de picolina, sales de quinolina o sales de isoquinolina; sales de amonio cuaternario como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácido básicas como sales de arginina, sales de lisina

o sales de histidina. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de ácido cítrico incluyen, en particular, citrato de sodio, citrato de potasio o citrato de calcio. De manera más preferible, la sal farmacéuticamente aceptable de ácido cítrico es citrato de sodio o citrato de calcio.

5 Si la composición farmacéutica acuosa de la presente invención comprende ácido cítrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere que el ácido cítrico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo esté presente en una cantidad de aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml, de manera más preferible en una cantidad de aproximadamente 5 mg/ml hasta aproximadamente 20 mg/ml, de manera aún más preferible en una cantidad de aproximadamente 8 mg/ml hasta aproximadamente 15 mg/ml y de manera aún más preferible en una cantidad de aproximadamente 10 mg/ml, expresada en términos de la cantidad de ácido cítrico.

Además, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención puede contener ácido fosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables de ácido fosfórico pueden formarse, por ejemplo, como una sal del anión fosfato con un catión fisiológicamente aceptable. Las sales de adición de base ejemplares comprenden, por ejemplo: sales de metal alcalino como sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo como sales de calcio o magnesio; sales de zinc; sales de amonio; sales de amonio cuaternario como sales de tetrametilamonio, sales de tetraetilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de benciltributilamonio, sales de metiltrioctilamonio o sales de tetrabutilamonio; y sales de aminoácido básicas como sales de arginina, sales de lisina o sales de histidina. Las sales pueden ser sales de fosfato dihidrogenadas, sales de fosfato hidrogenadas o sales de fosfato. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de ácido fosfórico incluyen, en particular, fosfato trisódico, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato monosódico, fosfato tripotásico, hidrógeno fosfato dipotásico o dihidrógeno fosfato monopotásico. De manera más preferible, la sal farmacéuticamente aceptable de ácido fosfórico es hidrógeno fosfato disódico o hidrógeno fosfato dipotásico. Si la composición farmacéutica acuosa de la presente invención comprende el ácido fosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere que el ácido fosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo esté presente en una cantidad de aproximadamente 1 mM hasta aproximadamente 50 mM, de manera más preferible en una cantidad de aproximadamente 2 mM hasta aproximadamente 25 mM, de manera aún más preferible en una cantidad de aproximadamente 5 mM hasta aproximadamente 15 mM y de manera aún más preferible en una cantidad de aproximadamente 10 mM.

Además, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención preferiblemente contiene uno o más seleccionados del  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol y ésteres de cualquiera de uno de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol y  $\delta$ -tocoferol. Los ésteres y ésteres preferidos son como se definió anteriormente con respecto a los ésteres de retinol. El tocoferol o éster del mismo es ventajoso puesto que permite prevenir la degradación del retinol o éster del mismo por la luz y oxidación. La cantidad del tocoferol o éster tocoferol respectivo es típicamente menor de aproximadamente 20 % mol, preferiblemente menor de aproximadamente 10 % mol, de manera más preferible menor de aproximadamente 5 % mol, de manera aún más preferible menor de aproximadamente 2 % mol, de manera aún más preferible menor de aproximadamente 1 % mol, con relación a la cantidad de retinol o éster del mismo. La cantidad de tocoferol o éster tocoferol respectivo es preferiblemente mayor de aproximadamente 0,001 % mol, de manera más preferible mayor de aproximadamente 0,01 % mol, de manera aún más preferible mayor de aproximadamente 0,05 % mol, de manera aún más preferible mayor de aproximadamente 0,1 % mol.

En otras palabras, la relación del retinol o éster del mismo, expresada como la masa de retinol, a uno o más seleccionados del  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol y ésteres de cualquiera de uno de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol y  $\delta$ -tocoferol es preferiblemente mayor de aproximadamente 10:1, aproximadamente 25:1, aproximadamente 50:1, aproximadamente 80:1 o aproximadamente 90:1 en masa. Además se prefiere que la composición comprenda una relación del retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, expresada como la masa de retinol, a uno o más seleccionados del  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol y ésteres de cualquiera de uno de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol y  $\delta$ -tocoferol de menos de aproximadamente 1000:1, aproximadamente 800:1, aproximadamente 400:1, aproximadamente 200:1 o aproximadamente 150:1 en masa.

#### Excipientes indeseables

55 Las composiciones de vitamina A del estado de la técnica para administración intramuscular típicamente la vitamina A utilizando agentes solubilizantes como polisorbatos (por ejemplo polisorbato 80), copolímeros de bloques de polioxipropileno, polioxietileno/polioxipropileno pero también aceite de ricino 40 polioxietileno e hidrogenado (Kolliphor RH 40) y Kolliphor RH 60 (NPTL 11, NPTL 12, NPLT14)

60 Por ejemplo, la preparación de vitamina A comercial "Aquasol-A" contiene polisorbato 80 como un excipiente (NPTL14; NPTL27). El polisorbato 80 como un excipiente ha conducido a fatalidades en neonatos después de la administración parenteral (NPTL15). El uso de productos farmacéuticos que contienen polisorbato 80 como excipiente está por lo tanto muy restringido en infantes. Se sabe que el polisorbato 80 es un activador de histamina que conduce a anafilaxia (NPTL16, NPTL 17, NPTL 23). Se ha reportado choque anafiláctico y muerte en casos donde se utilizó la ruta intravenosa (NPTL16, NPTL 17, NPTL23).

Existen o han existido en el mercado otros productos que contienen vitamina A como un producto de vitamina A parenteral único (NPTL11, NPTL12, NPTL14) pero son igualmente inadecuados para infantes prematuros. Por ejemplo, la Vitamina A Nepal contiene aceite de ricino 40 polioxietileno e hidrogenado, el cual puede conducir a anafilaxia (NPTL11) y alcohol bencílico, el cual puede conducir a síndrome tóxico fatal en infantes prematuros (NPTL16, NPTL17).

La composición farmacéutica acuosa de la presente invención deberá estar libre de cualquier excipiente o cualquier otro compuesto que sean potencialmente peligrosos para infantes. De este modo, la composición farmacéutica acuosa está de manera preferiblemente, esencialmente libre de (y de manera más preferible libre de) cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, clorobutanol, cresol, cloruro de miristil gama-picolinio, metilparabeno, propilparabeno, fenol, 2-fenoxietanol, nitrato fenil mercúrico, timerosal, propilenglicol, etanol, parahidroxibenzoatos, benzoato de sodio, ácido benzoico, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, polisorbatos, aceite de ricino polioxietileno e hidrogenado y sorbitol.

En consecuencia, es preferible que la composición farmacéutica acuosa comprenda menos de aproximadamente 0,0005 mg/ml, preferiblemente menos de aproximadamente 0,0001 mg/ml, sobre la base del volumen de la composición, de cada una de las siguientes sustancias: propilenglicol, etanol, parahidroxibenzoatos, ácido benzoico y sales del mismo, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno, polisorbatos, aceite de ricino polioxietileno e hidrogenado y sorbitol.

Además, es preferible que la composición farmacéutica acuosa comprenda menos de aproximadamente 0,0005 mg/ml, preferiblemente menos de aproximadamente 0,0001 mg/ml, sobre la base del volumen de la composición, de cada una de las siguientes sustancias: cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, clorobutanol, cresol, cloruro de miristil gama-picolinio, metilparabeno, propilparabeno, fenol, 2-fenoxietanol, nitrato fenil mercúrico y timerosal.

Los conservadores antimicrobianos tienen un alto potencial de efectos laterales indeseables, particularmente en pacientes muy sensibles, como los recién nacidos. La composición farmacéutica acuosa de la presente invención está de este modo preferiblemente esencialmente libre de (o de manera más preferible, libre de) conservadores antimicrobianos.

Además, se prefiere que la composición farmacéutica acuosa de la presente invención contenga uno o más de las siguientes sustancias (de manera más preferible: cualquiera/todas de las siguientes sustancias) a lo más en una cantidad de hasta aproximadamente el límite máximo especificado en la siguiente tabla; de manera más preferible, la composición está libre de esas sustancias:

<b>límite superior (in mg/ml)</b>	<b>preferido</b>	<b>más preferido</b>	<b>aún más preferido</b>
cloruro de benzalconio	0,01	0,002	0,0004
cloruro de bencetonio	0,005	0,001	0,0002
alcohol bencílico	0,375	0,075	0,015
clorobutanol	0,125	0,025	0,005
Cresol	0,05	0,01	0,002
cloruro de miristil gama-picolinio	0,01	0,002	0,0004
metilparabeno	0,025	0,005	0,001
propilparabeno	0,0025	0,0005	0,0001
fenol	0,075	0,015	0,003
2-fenoxietanol	0,25	0,05	0,01
nitrato fenil mercúrico	0,0005	0,0001	0,00002
timerosal	0,0015	0,0003	0,00006

Las micelas

En la composición farmacéutica acuosa de la presente invención, el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico están presentes como micelas que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 100 nm o menos, donde dicho tamaño de partícula medio se refiere al diámetro de partícula medio en volumen determinado por difracción láser.

Las micelas son bien conocidas en el estado de la técnica y típicamente son agregados de moléculas anfífilas, las cuales usualmente se dispersan en un líquido. Generalmente, las micelas son de forma aproximadamente esférica.

El tamaño y forma de la micela pueden verse afectado por la elección de las moléculas constituyentes que tengan una geometría molecular apropiada y ajustando las condiciones de solución como la concentración de la molécula anfífilas constituyentes, temperatura, pH y/o fuerza iónica.

5 Preferiblemente, en la composición farmacéutica acuosa de la presente invención, uno o más de los ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxistearico se agregan para formar micelas, mientras que el retinol (o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo) está presente dentro de las micelas. Los excipientes y cualquier componente adicional de la composición pueden estar presente dentro o fuera de las micelas (o ambos), dependiendo típicamente de la hidrofiliidad de estos excipientes o componentes adicionales.

10 El tamaño de las micelas se puede determinar utilizando un analizador de tamaño de partícula de difracción láser como, por ejemplo, LS 13 320 de Beckman Coulter. Como se usa en la presente, el tamaño de partícula se refiere al diámetro de partícula medio en volumen determinado por difracción láser.

15 Se ha encontrado de manera sorprendente que las micelas en las composiciones de la presente invención son particularmente insensibles influencias y fuerzas mecánicas, termodinámicas o físicas externas, como agitación, calentamiento, enfriamiento, dilución o ejerciendo presión.

Propiedades adicionales de la composición.

20 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,5, preferiblemente un pH de aproximadamente 6,0 hasta aproximadamente 7,0. El pH de la composición de la presente invención puede ajustarse, por ejemplo, mediante la adición de una cantidad suficiente de un ácido o base. Pueden agregarse ácidos o bases sobre una base "según sea necesario" para  
 25 avanzar el pH deseado. Por ejemplo, si el pH es mayor que el pH deseado, puede utilizarse un ácido para bajar el pH al valor deseado. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético y ácido sulfúrico. En particular, puede utilizarse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Además, si el pH es menor que el pH deseado, puede utilizarse una base para elevar el pH hasta el valor deseado. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de hidróxido de sodio,  
 30 hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio e hidróxido de magnesio.

En el contexto de la presente invención, se ha encontrado de manera sorprendente que la composición farmacéutica acuosa proporcionada en la presente puede diluirse, por ejemplo, con solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua  
 35 o con solución de dextrosa al 5 % en agua en varias concentraciones y es estable farmacéuticamente sin desintegración durante al menos aproximadamente 24 horas. Por ejemplo, la composición de la presente invención es diluible con solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua en una relación de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:9 y aproximadamente 1:99, expresada como la proporción en volumen de la composición de la presente invención a la solución de cloruro de sodio al 0,9 % en agua. De manera similar, la  
 40 composición de la presente invención es diluible con solución de dextrosa al 5 % en agua en una relación de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:9, aproximadamente 1:99, expresada como la relación en volumen de la composición de la presente invención a la solución de dextrosa al 5 % en agua.

45 Se ha encontrado además que la composición farmacéutica acuosa de la presente invención, en particular cuando contiene una combinación de ácido ascórbico y ácido cítrico, exhibe una alta estabilidad farmacéutica de más de aproximadamente 12 meses si se almacena de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 8°C.

Se prefiere que la composición farmacéutica acuosa sea isotónica con respecto al plasma sanguíneo humano. En particular, la composición farmacéutica acuosa tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 mOsm/kg hasta  
 50 aproximadamente 600 mOsm/kg, de manera preferible tiene una osmolalidad de aproximadamente 200 mOsm/kg hasta aproximadamente 500 mOsm/kg, de manera más preferible una osmolalidad de aproximadamente 300 mOsm/kg hasta aproximadamente 400 mOsm/kg, de manera aún más preferible una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm/kg hasta aproximadamente 305 mOsm/kg, de manera todavía más preferible una osmolalidad de aproximadamente 290 mOsm/kg hasta aproximadamente 300 mOsm/kg y de manera aún más  
 55 preferible una osmolalidad de aproximadamente 296 mOsm/kg. Además, la composición farmacéutica acuosa preferiblemente se vuelve isotónica (por ejemplo, a cualquiera de los intervalos o valores de osmolalidad mencionados anteriormente) utilizando cloruro de sodio. La composición farmacéutica acuosa que tiene una osmolalidad en los intervalos preferidos anteriormente mencionados es ventajosa puesto que evita cualquier riesgo de hemólisis y creación/deshidratación de las células sanguíneas, particularmente en la población vulnerable de  
 60 infantes prematuros. De este modo, mientras que la hiposmolalidad puede conducir a hemólisis, la hiperosmolalidad puede conducir a incomodidad y dolor local y puede resultar en crenación (deshidratación) de las células sanguíneas.

65 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención se esteriliza preferiblemente por filtración, es decir, filtración estéril. La filtración involucra el uso de material de filtración que tiene poros suficientemente pequeños para retener microorganismos. Los microorganismos se retienen debido al tamaño pequeño de los poros del filtro y

parcialmente por adsorción sobre las paredes de los poros mientras pasan a través del filtro. Los filtros típicos adecuados para este propósito exhiben, por ejemplo, un tamaño de poro de aproximadamente 0,22 µm y se hacen preferiblemente de difluoruro de polivinilideno (PVDF), polietersulfona (PES) o nylon. En particular, pueden utilizarse filtros como el Fluorodyne® II-Filter, Supor® Filter (PES), Ultipor Nylon Filter, el cual está disponible de Pall GmbH, Alemania.

Además, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención es clara/transparente. En consecuencia, la composición preferiblemente tiene una turbidez, de acuerdo a lo medido de acuerdo con el ISO 7027, de aproximadamente 150 NTU o menos y de manera aún más preferible aproximadamente 100 NTU o menos, de manera más preferible de aproximadamente 50 NTU o menos, de manera aún más preferible de aproximadamente 30 NTU o menos.

La composición farmacéutica acuosa puede comprender el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo como el único agente activo, particularmente como el único agente activo que es terapéuticamente efectivo contra la deficiencia de vitamina A o enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A que será tratada o prevenida. En consecuencia, la composición farmacéutica acuosa puede estar libre de cualquier otro agente terapéutico contra la deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A. De manera alternativa, sin embargo, la composición farmacéutica acuosa también puede comprender, además del retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más agentes terapéuticos adicionales contra la deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A.

#### Formas de dosificación

La composición farmacéutica acuosa de la presente invención se proporciona preferiblemente en un recipiente de dosis unitaria, preferiblemente una ampolleta, frasco o jeringa, donde el recipiente de la dosis unitaria es preferiblemente un recipiente de una sola dosis unitaria.

El recipiente de la dosis unitaria típicamente contiene menos de aproximadamente 8000 µg, preferiblemente menos de aproximadamente 6000 µg, de manera más preferible menos de aproximadamente 5000 µg y de manera aún más preferible menos de aproximadamente 4000 µg del retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como la masa de retinol, por dosis unitaria.

Además, el recipiente de la dosis unitaria típicamente contiene menos de aproximadamente 2 ml, preferiblemente menos de aproximadamente 1 ml y de manera más preferible menos de aproximadamente 0,5 ml de la composición farmacéutica acuosa. El recipiente de la dosis unitaria típicamente contiene más que la cantidad de la composición farmacéutica acuosa necesaria para el tratamiento pretendido, en particular en el caso donde el recipiente de la dosis unitaria es una ampolleta. Por ejemplo, para facilitar la aplicación por inyección, el recipiente de la dosis unitaria puede contener aproximadamente 0,5 ml de la composición, aunque únicamente vayan a ser utilizados aproximadamente 0,1 ml de la misma en el tratamiento.

La composición farmacéutica acuosa de la presente invención puede proporcionarse de manera adecuada en forma de un embalaje secundario que tiene 12 embalajes primarios cada uno de los cuales contienen menos de aproximadamente 2 ml, preferiblemente menos de aproximadamente 1 ml o de manera más preferible menos de aproximadamente 0,5 ml de la composición farmacéutica acuosa de la presente invención. Esto es particularmente práctico para su uso como medicamento pediátrico.

La composición farmacéutica acuosa preferiblemente contiene el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo en una concentración de aproximadamente 50000 UI/ml. La concentración de la composición farmacéutica acuosa que será administrada como una sola dosis es preferiblemente de aproximadamente 0,1 ml, conteniendo aproximadamente 5000 UI de retinol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

#### Sujetos que serán tratados

El sujeto (o paciente) que será tratado de acuerdo con la presente invención puede ser un animal, particularmente un mamífero (por ejemplo, un mamífero no humano, como, por ejemplo, un cobayo, un hámster, una rata, un ratón, un conejo, un perro, un gato, un caballo, un mono, un simio, un tití, un babuino, un gorila, un chimpancé, un orangután, un gibón, una oveja, ganado o un cerdo) y es preferiblemente un humano (por ejemplo, un ser humano masculino o humano femenino).

El sujeto (o paciente) que será tratado con la composición farmacéutica acuosa de la presente invención es preferiblemente un infante humano, el cual debe comprenderse es cualquier humano en la edad de menos de aproximadamente 18 años. El infante humano es preferiblemente un infante humano, es decir, un humano en la edad de menos de aproximadamente 1 año.

El sujeto/paciente que será tratado es más preferiblemente un infante humano neonato, es decir, un humano a la edad de menos de aproximadamente 1 mes después del nacimiento. De manera aún más preferible, el sujeto que

será tratado es un infante humano prematuro, el cual es un infante humano nacido antes de aproximadamente las 37 semanas de la edad gestacional, preferiblemente menos de aproximadamente 34 semanas de la edad gestacional o de manera más preferible menos de aproximadamente 32 semanas de la edad gestacional.

- 5 El infante humano (o infante humano neonato) que será tratado de acuerdo con la presente invención preferiblemente tiene un peso al nacimiento de menos de aproximadamente 4200 g, de manera preferible menos de aproximadamente 2500 g, de manera aún más preferible menos de aproximadamente 2000 g y de manera aún más preferible menos de aproximadamente 1500 g.
- 10 El infante humano prematuro es preferiblemente un infante humano no mayor de aproximadamente 15 semanas, de manera más preferible no mayor de aproximadamente 12 semanas, de manera aún más preferible no mayor de aproximadamente 10 semanas, de manera todavía más preferible no mayor de aproximadamente 7 semanas y de manera todavía más preferible no mayor de aproximadamente 4 semanas después del nacimiento.

#### 15 Rutas de administración

La composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención se administra de manera preferible parenteralmente. De manera más preferible, la composición farmacéutica acuosa se administrará intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intraarterialmente, intraocularmente, intravítreamente o intraóseamente. De manera aún más preferible, la composición farmacéutica acuosa se administrará intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente o intraarterialmente. De manera un más preferible, la composición farmacéutica acuosa se administrará intravenosamente o intramuscularmente.

20 El acceso venoso vía una vena periférica, una vena umbilical o catéter central se establece normalmente típicamente en infantes prematuros en cuidados intensivos neonatales. Por esta ruta de administración, usualmente se diluye pequeñas cantidades de altas dosis de vitamina A para permitir la dosificación exacta con el tiempo, particularmente la administración intravenosa directa lenta vía una bomba de jeringa. Especialmente por esta ruta de administración, la propiedad benéfica de la composición farmacéutica acuosa de la presente invención que es fácilmente diluible es de particular importancia.

30 La administración parenteral es particularmente importante en infantes muy prematuros, puesto que el retinol y sus ésteres farmacéuticamente aceptables con frecuencia no se absorben lo suficiente a través del tracto gastrointestinal. La transferencia posterior de retinol ingerido oralmente de los enterocitos hacia el sistema linfático depende del tipo de proteína de unión de retinol celular tipo 2 (CRBP II). La disponibilidad reducida de CRBP II combinada con un tracto gastrointestinal inmaduro explica la falta de eficacia de las formas de dosificación oral previamente conocidas de vitamina A en muchos infantes prematuros (NPTL18; NPTL19, NPTL24).

35 La composición farmacéutica acuosa de la presente invención es particularmente ventajosa dado que permite la administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM). La razón del interés en ambas rutas (IV/IM) dentro de la administración parenteral es que los infantes de con muy bajo peso al nacimiento (infantes MBPN) tienen catéteres insertados periféricamente o centralmente desde el día uno, el cual se remueve usualmente después de 10 a 14 días. Con mucha frecuencia ya no tienen un acceso venoso en una etapa posterior, lo cual requiere posteriormente administración intramuscular. De igual modo, los bebés MBPN más maduros (peso al nacimiento de 1000 a 1500 g) pueden no tener un acceso venoso en absoluto, lo cual puede requerir administración intramuscular.

45 De este modo, la composición farmacéutica acuosa de la presente invención que permite la administración IV e IM es altamente benéfica puesto que puede disminuir el dolor y el riesgo de infección.

#### 50 Regímenes de dosificación

Típicamente, un médico determinará la dosis real que será la más adecuada para un sujeto individual. Ese nivel de dosis específica y frecuencia de la dosis para cualquier sujeto individual particular puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad de la forma específica del retinol empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de esta forma específica del retinol, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la severidad de la condición particular y la terapia a la que sea sometida el sujeto individual. Debe comprenderse que la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la invención se administrara a un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva (es decir, una cantidad terapéuticamente efectiva con respecto al retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo comprendido en la composición farmacéutica acuosa).

60 La composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención se administra preferiblemente como aproximadamente 1 hasta aproximadamente 30 dosis durante un periodo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7 semanas, donde cada dosis contiene de aproximadamente 800 µg hasta aproximadamente 4000 µg el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como la masa de retinol.

65 Por ejemplo, la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención puede administrarse como

aproximadamente 3 hasta aproximadamente 21 dosis durante un periodo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 7 semanas, donde cada dosis contiene aproximadamente 1200 hasta aproximadamente 3600 µg el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado como la masa de retinol.

- 5 Cuando la composición farmacéutica acuosa de la presente invención se utiliza para profilaxis (como una medida preventiva), el tratamiento se administra típicamente durante aproximadamente 4 semanas. La administración puede ocurrir aproximadamente 3 veces a la semana, por ejemplo el Lunes, Miércoles y Viernes. La cantidad que será administrada puede ser de aproximadamente 0,1 ml de la composición que contiene 5000 UI.

#### 10 Aplicaciones Terapéuticas

La composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención puede utilizarse en el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina A o en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A, en particular cualquier enfermedad donde el suministro de vitamina A haya sido descrito como benéfico ya sea para prevenir o tratar la enfermedad. Esto también incluye cualquier enfermedad que pueda adquirirse debido a o como resultado de, una deficiencia de vitamina A.

15 Los ejemplos de enfermedades asociadas con la deficiencia de vitamina A que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, displasia broncopulmonar, retinopatía de la premadurez, enfermedad del hígado con colestasis, atresia biliar, enfermedades asociadas con el trasplante de hígado, cirrosis biliar primaria, xerosis conjuntival, mancha de Bitot, xerosis corneal, ulceración y xerosis corneal, queratomalacia, ceguera nocturna, adaptación a la oscuridad, cicatrices xeroftálmicas de la córnea, manifestaciones oculares, xeroftalmia nos, sarampión o kwashiorkor. Los códigos ICD 10 para esas enfermedades incluyen P27,1, H35,1, K71,0, Q44,2, Y83, K74,3, E50,0, E50,1, E50,2, E50,3, E50,4, E50,5, E50,6, E50,7, B05 y E40.

20 Preferiblemente, la enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A que será tratada o prevenida es la retinopatía de la premadurez (ROP) o es la displasia broncopulmonar (BPD).

#### 25 Definiciones

30 Las siguientes definiciones se aplican a través de la presente especificación y las reivindicaciones a menos que se indique específicamente otra cosa.

35 En la presente invención, las cantidades el retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo se expresan en términos de la masa de retinol. De este modo, cuando se utiliza un éster farmacéuticamente aceptable, la masa de retinol equivalente es obtenible dividiendo la masa del éster farmacéuticamente aceptable por la masa molar del mismo y multiplicando el número resultante por la masa molar de retinol.

40 En consecuencia, las cantidades de retinol o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como se refiere en la presente invención, también pueden expresarse utilizando unidad RAE (equivalentes de actividad de retinol). 1 mg de retinol corresponde a 1 RAE. 1 RAE corresponde a aproximadamente 1,147 mg de acetato de retinilo o aproximadamente 1,833 mg palmitato de retinilo. 1 mg de retinol también puede expresarse como as 3333 UI (unidades internacionales) de retinol.

45 El término "grupo de hidrocarburo" se refiere a un grupo que consiste de átomos de carbono y átomos de hidrógeno.

50 El término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo acíclico (es decir, no cíclico) saturado monovalente el cual puede ser lineal o ramificado. En consecuencia, un grupo "alquilo" no comprende ningún enlace doble carbono a carbono o ningún enlace triple carbono a carbono. Un "alquilo de C<sub>1-5</sub>" denota un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo o isopropilo) o butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butil).

55 Como se usa en la presente, el término "alqueno" se refiere a un grupo de hidrocarburo acíclico insaturado monovalente el cual puede ser lineal o ramificado y comprende uno o más (por ejemplo, uno o dos) enlaces dobles carbono a carbono mientras que no comprende ningún enlace triple carbono a carbono. El término "alqueno de C<sub>2-5</sub>" denota un grupo alqueno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo (por ejemplo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo o prop-2-en-1-ilo), butenilo, butadienilo (por ejemplo, buta-1,3-dien-1-ilo o buta-1,3-dien-2-ilo), pentenilo o pentadienilo (por ejemplo, isoprenilo).

60 Como se usa en la presente, el término "pediátrico" (por ejemplo, como se usa en "medicamento pediátrico") se refiere al tratamiento de cualquier sujeto/paciente que no haya crecido completamente aún (o se encuentre por debajo de la edad de la mayoría), incluyendo por ejemplo un ser humano a una edad de menos de aproximadamente 18 años, de manera particular un humano a una edad de menos de aproximadamente 10 años, de manera más preferible un humano a una edad de menos de aproximadamente 5 años y de manera aún más preferible un humano a una edad de menos de aproximadamente 1 año.

65

El término "ingrediente farmacéutico activo" o API como se usa en la presente se refiere a una sustancia utilizada en un producto farmacéutico terminado (FPP), destinado para proporcionar actividad farmacéutica o para tener de otro modo efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o para tener efecto directo en el restablecimiento, corrección o modificación de funciones fisiológicas en los seres humanos.

5 El término "tratamiento" de un trastorno o enfermedad como se usa en la presente es bien conocido en el estado de la técnica. El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad implica que se sospecha que ha sido diagnosticado un a  
10 trastorno o enfermedad en un paciente/sujeto. Un paciente/sujeto que se sospecha padece de un trastorno o enfermedad típicamente muestra síntomas clínicos y/o patológicos específicos los cuales un experto en el estado de la técnica puede atribuir fácilmente a una condición patológica específica (es decir, diagnosticar un trastorno o enfermedad).

15 El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad puede, por ejemplo, conducir a detener el progreso del trastorno o enfermedad (por ejemplo, sin deterioro de los síntomas) o retardar el progreso del trastorno o enfermedad (en el caso de que la interrupción del progreso sea de naturaleza transitoria únicamente). El "tratamiento" de un trastorno o enfermedad también puede conducir a una respuesta parcial (por ejemplo, mejora de los síntomas) o respuesta completa (por ejemplo, desaparición de los síntomas) del sujeto/paciente que padece del trastorno o enfermedad. En consecuencia, el "tratamiento" de un trastorno o enfermedad también puede referirse a una mejora del trastorno o enfermedad, lo cual puede, por ejemplo, conducir a detener el progreso del trastorno o enfermedad o un retraso en  
20 el progreso del trastorno o enfermedad. Esa respuesta parcial o completa puede ser seguida por una recaída. Debe comprenderse que un sujeto/paciente puede experimentar una amplia gama de respuestas al tratamiento (como las respuestas ejemplares como se describió aquí anteriormente). El tratamiento de un trastorno o enfermedad puede, *inter alia*, comprender el tratamiento curativo (que conduce preferiblemente a una respuesta completa y eventualmente a sanar el trastorno o enfermedad) y tratamiento paliativo (incluyendo el alivio de los síntomas).

25 El término "prevención" de un trastorno o enfermedad como se usa en la presente también es bien conocido en el estado de la técnica. Por ejemplo, un paciente/sujeto que se sospeche es propenso a padecer un trastorno o enfermedad puede beneficiarse particularmente de la prevención del trastorno o enfermedad. El sujeto/paciente puede tener susceptibilidad o predisposición al trastorno o enfermedad, incluyendo pero sin limitarse a  
30 predisposición hereditaria. Esa predisposición puede determinarse por métodos o ensayos estándar, utilizando, por ejemplo, formadores genéticos o indicadores fenotípicos. Debe comprenderse que un trastorno o enfermedad que será prevenido de acuerdo con la presente invención no ha sido diagnosticado o no puede diagnosticarse en el paciente/sujeto (por ejemplo, el paciente/sujeto no muestra ningún síntoma clínico o patológico). De este modo, el término "prevención" comprende el uso de la composición farmacéutica acuosa de la presente invención antes de  
35 que sea diagnosticado o determinado cualquier síntoma clínico y/o patológico o pueda diagnosticarse o determinarse por el médico que atiende.

40 El término "aproximadamente" se refiere a  $\pm 10\%$  del valor numérico indicado, de manera preferible a  $\pm 5\%$  del valor numérico indicado y en particular a al valor numérico exacto indicado. Si se utiliza el término "aproximadamente" en relación con los puntos finales de un intervalo, este se refiere al intervalo del punto final inferior  $-10\%$  de su valor numérico indicado al punto final superior  $+10\%$  de su valor numérico indicado, de manera preferible al intervalo del punto final inferior  $-5\%$  al punto final superior  $+5\%$  y de manera más preferible al intervalo definido por los valores numéricos exactos del punto final inferior y el punto final superior. Si el término "aproximadamente" se utiliza en  
45 relación con el punto final de un intervalo abierto, este se refiere al intervalo correspondiente que comienza desde el punto final inferior  $-10\%$  o desde el punto final superior  $+10\%$ , de manera preferible al intervalo que comienza desde el punto final inferior  $-5\%$  o desde el punto final superior  $+5\%$  y de manera más preferible al intervalo abierto definido por el valor numérico exacto del punto final correspondiente.

50 El término "opcional", "opcionalmente" y "puede" denota que la característica indicada puede estar presente pero también puede estar ausente. Cuando se utiliza el término "opcional", "opcionalmente" o "puede", la presente invención se relaciona específicamente con ambas posibilidades, es decir, que la característica correspondiente está presente o, de manera alternativa, que la característica correspondiente está ausente. Por ejemplo, si un componente de una composición se indica como "opcional", la invención se relaciona específicamente con ambas posibilidades, es decir que, el componente correspondiente está presente (contenido en la composición) o que el  
55 componente correspondiente está ausente de la composición.

Varios grupos se refieren como "opcionalmente sustituidos" en esta especificación. Generalmente, esos grupos pueden tener uno o más sustituyentes, como, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes. Se comprenderá que el número máximo de sustituyentes es limitado por el número de sitios de unión disponibles sobre la parte  
60 sustituida. A menos que se defina otra cosa, los grupos "opcionalmente sustituidos" referidos en esta especificación pueden contener preferiblemente no más de dos sustituyentes y pueden, en particular, tener sólo un sustituyente. Además, a menos que se defina otra cosa, se prefiere que los sustituyentes opcionales estén ausentes, es decir que los grupos correspondientes no estén sustituidos.

65 El término "que comprende" (o "comprenden", "comprende", "contienen", "contiene" o "que contiene"), a menos que se indique explícitamente otra cosa o sea contradicha por el contexto, tiene el significado de "que contiene, *inter*

*alia*, es decir, “que contiene, entre elementos opcionales adicionales, ...”. Además de esto, este término también incluye los significados más estrechos de “que consiste esencialmente de” y “que consiste de”. Por ejemplo, el término “A que comprende B y C” tiene el significado de “A que contiene, *inter alia*, B y C”, donde A puede contener elementos opcionales adicionales (por ejemplo, “A que contiene B, C y D” sería abarcado), pero este término también incluye el significado de “A que consiste esencialmente de B y C” y el significado de “A que consiste de B y C” (es decir que, ningún otro componente además de B y C está comprendido en A).

Como se usa en la presente, a menos que se indique explícitamente otra cosa o sea contradicho por el contexto, los términos “un”, “uno” y “el” se utilizan de manera intercambiable con “uno o más” y “al menos uno”. De este modo, por ejemplo, una composición que comprende “un” éster de retinol puede interpretarse como si se refiriera a una composición que comprende “uno o más” ésteres de retinol.

A menos que se indique específicamente otra cosa, todas las propiedades y parámetros referidos aquí (incluyendo, por ejemplo, cualquier cantidad/concentración indicada en “mg/ml”, en “% (p/v)” o en “% (v/v)” y cualquier valor de pH) preferiblemente se determinarán a condiciones de temperatura y presión ambiental, particularmente a una temperatura de 25°C (298,15 K) y a una presión absoluta de 1 atm (101,325 kPa).

Además, a menos que se indique otra cosa, cualquier referencia a un estándar industrial, una farmacopea o un manual de fabricante se refiere a la última versión (es decir, más reciente) correspondiente que estaba disponible el 1 de Octubre de 2018.

Deberá comprenderse que la presente invención se relaciona específicamente con todas y cada una de las combinaciones de características y las modalidades descritas en la presente, incluyendo cualquier combinación de características/modalidades generales y/o preferidas.

La referencia en esta especificación a cualquier publicación del estado de la técnica (o información derivada de la misma) no deberá tomarse como un reconocimiento o admisión o cualquier forma de sugerencia de que la publicación anterior correspondiente (o la información derivada de la misma) forma parte del conocimiento general común en el campo técnico con la cual se relaciona la presente especificación.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos los cuales son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitación del alcance de la presente invención.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Preparación de una composición de la presente invención

Se preparó una composición de la presente invención pesando primero la cantidad requerida de macrogol-15-hidroxiestearato (12,5 g, obtenido de BASF SE - Nutrition & Health, Alemania) y palmitato de retinilo (3 g, obtenido de DSM Nutritional Products Ltd) y agregando a ambos en un matraz Erlenmeyer bajo protección contra la luz y bajo lavado con gas inerte. El matraz se colocó sobre una placa de calentamiento, mientras era calentado lentamente hasta 55 y 58°C. Se inició la agitación usando un agitador magnético con agitador una vez que la sustancia comenzó a fundirse.

Se calentaron aproximadamente 95 g de agua para inyección (que contenía excipientes adicionales, donde se deseaba) hasta entre 55 y 58°C en un matraz Erlenmeyer adicional y se agregó lentamente al matraz Erlenmeyer que contenía el macrogol-15-hidroxiestearato y palmitato de retinilo mezclado hasta 100 ml del volumen total. La mezcla se agitó continuamente y se purgó con gas inerte durante la fase de enfriamiento hasta que se alcanzó la temperatura ambiente.

La composición acuosa se filtró estéril y entonces se llenó en frascos, ampollas y jeringas mientras se mantenía en una atmósfera de gas inerte. Se utilizó argón o nitrógeno o una mezcla de los mismos como el gas inerte.

### Ejemplo 2: Estabilidad en uso de una composición de la presente invención y un producto competidor en jeringas de volumen pequeño

Los plásticos desechables son lipofílicos y de este modo los ingredientes con una alta lipofilidad como la vitamina A pueden adherirse a aquellos y de este modo no alcanzan al paciente para ejercer un efecto farmacológico (NPTL20, NPTL21).

En muchos hospitales es la práctica común preparar dosis específicas para el paciente en la farmacia del hospital, por ejemplo retirando la cantidad correcta en jeringas permitiendo una administración directa para el médico/enfermera en cuidados intensivos. Algunos productos se degradan o adsorben durante el almacenamiento en jeringas. Por lo tanto, es importante asegurar la estabilidad en uso de los compuestos de vitamina A. Se encontró que la composición de la presente invención es menos sensible a la luz y exhibe menos sorción a las jeringas de plástico con el tiempo en comparación con un producto del competidor (Vitamina A Nepal, NPTL11).

Descripción de la prueba:

5 La vitamina A es sensible a la luz y el oxígeno y también lipofílica. Esto significa que, dependiendo de la formulación, la estabilidad en uso influenciada principalmente por la oxidación, luz y sorción de vitamina A a la jeringa de plástico pueden impactar la dosis que finalmente alcance al paciente. Por esta razón, se probaron, sorción y el impacto del tiempo y luz de la composición de la presente invención comparada con un producto de comparación. Comúnmente las jeringas de volumen pequeño utilizadas en cuidados intensivos llevan un volumen igual o menor que 1 ml. Por esta razón, se emplearon jeringas de precisión de 1 ml. (Jeringa de Insulina de Un solo Uso, Henry Schein 30G, Número de Artículo 9008529).

10 En cualquier momento se extrajeron 0,10 ml de la composición de la presente invención y 0,10 ml del producto de comparación (Vitamina-A Nepal) en jeringas de 1 ml, utilizando una nueva jeringa en cada prueba. Esto se realizó 10 veces por prueba con diferentes tiempos de retención (de 0 a 180 min así como 180 min con protección contra la luz). El periodo de tiempo del tiempo de retención de la solución de prueba en el dispositivo médico simuló la estabilidad en uso. Para comparación, también se efectuó el almacenamiento a t=180 bajo protección contra la luz (con papel aluminio). Para los diferentes puntos de tiempo, se midió el contenido relativo de retinol. Para medir el contenido absoluto de retinol, abrieron los embalajes primarios de la composición de la presente invención y el producto de comparación y el contenido absoluto se determinó por HPLC. Este se usó como un punto de referencia (establecido como 1) para las mediciones después de la administración de la jeringa (t=0/t=180 (protección contra la luz/sin protección contra la luz)).

Tabla 1:

La composición de acuerdo con la presente invención (véase el Ejemplo 1) y un producto de comparación-Vitamina A Nepal (Marketing Authorisation Holder Lexphar SARL, LOT F0020/Exp. 01/2019) se probaron de acuerdo con la siguiente matriz de prueba que permite la comparación de la estabilidad en uso a un tiempo.					
Dispositivo médico / Solución de prueba	Tiempo de retención T [min]	No. de pruebas	Volumen de la solución de prueba	UI Nominales por solución de prueba diluida	Contenido relativo de retinol (medido por HPLC)
jeringa de 1 mL / composición de la invención	t =0	10	10 x 0,10 mL = 1,0 mL	50,000 UI (10 x 5,000 UI)	1,00
jeringa de 1 mL / Vitamina A Nepal	t =0	10	10 x 0,10 mL = 1,0 mL	50,000 UI (10 x 5,000 UI)	0,78
jeringa de 1 mL / composición de la invención	t =180	10	10 x 0,10 mL = 1,0 mL	50,000 UI (10 x 5,000 UI)	0,96
jeringa de 1 mL / Vitamina A Nepal	t =180	10	10 x 0,10 mL = 1,0 mL	50,000 UI (10 x 5,000 UI)	0,76
jeringa de 1 mL / composición de la invención	t =180 (protegida contra la luz)	10	10 x 0,10 mL = 1,0 mL	50,000 UI (10 x 5,000 UI)	1,0
jeringa de 1 mL / Vitamina A Nepal	t =180 (protegida contra la luz)	10	10 x 0,10 mL = 1,0 mL	50,000 UI (10 x 5,000 UI)	0,68

25 Los resultados correspondientes también se muestran en la Figura 1. Como se muestra en la Tabla 1 y la Figura 1, se ha encontrado que la composición de la presente invención no perdió ningún contenido de Vitamina A con el tiempo, particularmente si la jeringa fue protegida contra la luz durante todo el período de 180 min. En contraste, más del 20 % de la vitamina A en el producto de comparación se perdió a t=0 y entre 24 % (protegida contra la luz) hasta 32 % (sin protección contra la luz) a t=180.

De este modo se ha establecido que la composición de la presente invención es considerablemente menos propensa a ser sorbida por la jeringa (como se observa en la administración inmediata) o degradada por la luz en jeringas de plástico de volumen pequeño con el tiempo en comparación con el producto del competidor.

5 La composición de la presente invención exhibe de este modo una estabilidad en uso ventajosa.

Ejemplo 3: Degradación y Sorción de la composición de la invención a tubería de infusión intravenosa como la comúnmente utilizada en cuidados intensivos neonatales

10 Productos lipofílicos como la vitamina A generalmente son propensos a ser sorbidos por las líneas de infusión resultando en la absorción limitada y falla potencial de la prevención o tratamiento de una enfermedad. (NPTL 20, NPTL 21).

15 De este modo, la infusión intravenosa de una composición de la presente invención se simuló en una configuración comúnmente utilizada alrededor del mundo en cuidados intensivos neonatales. Los infantes prematuros en cuidado intensivo comúnmente tienen acceso intravenoso, con mucha frecuencia a través de catéteres umbilicales. Para hidratar y suministrar al paciente con nutrientes y medicamentos, se unen perfusores específicos (por ejemplo, bomba de jeringa) a las líneas de acceso. Esas suministran al paciente solución como dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % a baja velocidad. Una llave de paso de tres vías se sitúa entre el perfusor y el catéter umbilical permitiendo la administración de volúmenes pequeños de fármacos. Después de la administración del fármaco a través de la llave de paso, el fármaco se perfunde lentamente a través de la línea venosa umbilical por solución y de este modo alcanza al paciente.

25 Descripción de la prueba:

30 Se utilizaron diferentes catéteres intravenosos hechos de diferentes materiales (proveedor Vygon, 1270,02/PUR, 270,03/PVC, 2184,01/Silicón) para probar la idoneidad de la composición de la presente invención. Una jeringa de perfusor (50 mL) se llenó con medios de dilución (NaCl al 0,9 %) y se utilizó continua durante la prueba. La velocidad de infusión del perfusor (Perfusor Secura FT, B. Braun) se ajustó 5 ml/h, la cual es la velocidad común utilizada en infantes prematuros. Los catéteres se lavaron y cebaron NaCl al 0,9 % antes de la administración. Se emplearon 3 tipos diferentes de catéteres para esta prueba. Por tipo de catéter, se probaron 5 catéteres (3 x 5=15 catéteres) para tener validez suficiente.

35 Por cada prueba, se extrajeron 0,10 ml de la composición de la presente invención con una jeringa de volumen pequeño. Esta jeringa se administró lentamente (durante 20-30 segundos) vía una llave de paso de 3 vías. Se extrajeron 0,50 ml de NaCl al 0,9 % a la misma jeringa para lavar completamente la jeringa y también se administraron a través una la llave de paso de 3 vías. La composición de la presente invención y los medios de lavado se recolectaron en la salida del catéter. Después de la administración de la composición de la presente invención y el lavado con medio al catéter, el sistema necesitó ser lavado durante 5 minutos con cloruro de sodio al 0,9 % vía la jeringa de perfusor para asegurar la transferencia completa de la composición de la presente invención a través del catéter. Se reunieron las cantidades por tipo de catéter y se midió el contenido de retinol por medio de HPLC.

45 La composición de la presente invención se probó de acuerdo a la siguiente matriz de prueba:

Dispositivo médico / Solución de prueba	Aplicación de la solución de prueba y lavado	Lavado antes del muestreo	No. de pruebas	Volumen de la solución de prueba	UI Nominales por solución de prueba diluida	Contenido de retinol comparado con el ensayo inicial en la solución de prueba
Catéter umbilical PUR/ composición de la invención	0,10 mL + 0,50 mL (NaCl al 0,9 %)	5 min at 5 mL/h	5	5 x (0,10 mL + 0,50 mL + 0,4 mL) = 5 mL	25,000 UI (5 x 5,000 UI)	100 %

(continuación)

Dispositivo médico / Solución de prueba	Aplicación de la solución de prueba y lavado	Lavado antes del muestreo	No. de pruebas	Volumen de la solución de prueba	UI Nominales por solución de prueba diluida	Contenido de retinol comparado con el ensayo inicial en la solución de prueba
<b>Catéter umbilical de PVC/composición de la invención</b>	0,10 mL + 0,50 mL (NaCl al 0,9 %)	5 min at 5 mL/h	5	5 x (0,10 mL + 0,50 mL + 0,4 mL) = 5 mL	25,000 UI (5 x 5,000 UI)	98 %
<b>Catéter umbilical de Silicón /composición de la invención</b>	0,10 mL + 0,50 mL (NaCl al 0,9 %)	5 min at 5 mL/h	5	5 x (0,10 mL + 0,50 mL + 0,4 mL) = 5 mL	25,000 UI (5 x 5,000 UI)	97 %

5 A pesar de la lipofiliidad generalmente alta del retinol y la lipofiliidad material del catéter, se encontró que la composición de la presente invención no se vio comprometida por sorción al material del catéter (poliuretano, cloruro de polivinilo, silicón) ni por la degradación de acuerdo a lo simulado en un escenario de prueba de la vida real como se utiliza en cuidados intensivos neonatales.

10 La composición de la presente invención, por tanto, es altamente adecuada para usarse con diferentes materiales de catéter sin pérdida significativa de vitamina A.

Ejemplo 4: Tolerancia local para la administración intravenosa e intramuscular de la composición de acuerdo con la invención

15 La evaluación de la tolerancia local deberá efectuarse siguiendo las regulaciones de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) en animales adecuados antes de la exposición del producto a humanos. El propósito de esos estudios es también determinar si los productos médicos son tolerados en los sitios de inyección del cuerpo y/o tienen otros efectos laterales.

20 De este modo, la tolerancia local de la composición de la presente invención después de la administración intravenosa e intramuscular se prueba en un modelo animal adecuado, simulando mejor la situación en un infante humano prematuro.

25 En un escenario de prueba preclínico, 3 grupos de animales se sometieron a administración intravenosa y/o intramuscular. El Grupo 1 se administró con la composición de acuerdo con la invención (grupo 1), siendo el Grupo 2 administrado con un producto de Vitamina A autorizado a base de un polisorbato solubilizante no iónico y/o Aceite de Ricino Hidrogenado con PEG-40 y al Grupo 3 se administró vehículo (Cloruro de sodio al 0,9 %) como control.

30 Toman lugar observaciones repetidas de los animales particularmente antes y después de la administración. Se llevó a cabo un examen macroscópico cuidadoso de los sitios de inyección y tejidos circundantes, así como un examen histológico. Se tomaron muestras de plasma, en paralelo para evaluar la respuesta inmune a los productos administrados, particularmente los niveles de histamina.

35 Siguiendo el procedimiento experimental descrito anteriormente, puede verificarse que la composición farmacéutica acuosa de acuerdo con la presente invención exhibe tolerancia local favorable después de la administración IV o IM. La composición de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para infantes prematuros.

**Referencias**

40 NPTL1: Brandt, R. B. et al. Serum vitamin A in premature and term neonates (1978), The Journal of Pediatrics (92)101-104.  
 NPTL2: Inder T.E. et al., Vitamin A and E status in very low birth weight infants: Development of an improved parenteral delivery system1998

## ES 2 988 763 T3

- NPTL3: Shenai, J. P. et al. (1981). Vitamin A delivery from parenteral alimentation solution. *J Pediatr*, 99(2), 302-305.
- NPTL4: Mactier, H. et al. (2012). Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity *The Journal of Pediatrics*, 160(6), 954-959. e1
- 5 NPTL5: Peeples et al., Vitamin A status of preterm infants during infancy. (1991) *The American Journal of Clinical Nutrition* Vol 53(6) 1455-1459
- NPTL6: Darlow, B. A. et al. (2016). Vitamin A supplementation to prevent mortality and short-and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD000501
- 10 NPTL7: Mactier, H. (2013). Vitamin A for preterm infants; where are we now *Semin Fetal Neonatal Med*.
- NPTL8: DSM Nutritional Products Ltd. (2015). Product Information – Product Data Sheet -Vitamin A Palmitate 1,7 MIU/g
- NPTL9: Kuwahara, T. et al. (2013). Effects of lipid emulsion and multivitamins on the growth of microorganisms in peripheral parenteral nutrition solutions. *Int J Med Sci*, 10(9), 1079-1084.
- 15 NPTL10: Kuwahara, T. et al. (2010). Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions containing lipid. *Int J Med Sci*, 7(3), 101-109.
- NPTL11: Vitamin A Nepal 100,000 IU /2ML injectable solution. Package Leaflet. (2014)
- NPTL12: British National Formulary 41 Vitamin A Palmitate -Cambridge Pharmaceuticals. 2001
- NPTL13: Martindale Pharmacopeia: The Complete Drug Reference. 36th Edition. (2009). Pharmaceutical Press. Section on "Nonionic Surfactants" (pp. 1914-1920).
- 20 NPTL14: Pfizer. AQUASOL A™ PARENTERAL (VITAMIN A, RETINOL) Physician Prescribing Information. Revised 01/2018
- NPTL15: Mystery of the E-Ferol syndrome. *Nutrition Reviews* 45(3), 76-77.
- NPTL16: Graham S. Turner M. European Study of Neonatal Exposure to Excipients (ESNEE) Infant Volume 7 Issue 6 2011
- 25 NPTL17: Cuzzolin (2018). Neonates exposed to excipients: concern about safety *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 7(1):e070112.
- NPTL18: Ong et al. Cellular retinol-binding protein (type two) is abundant in human small intestine. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *J Lipid Res*, 1987, 28(6), 739-745.
- 30 NPTL19: Wardle, S. P. et al. (2001). Randomised controlled trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent chronic lung disease, *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 84(1), F9-F13.
- NPTL20: Riggle, M. A. et al. (1986). Decrease of available vitamin A in parenteral nutrition solutions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 10(4), 388-392.
- 35 NPTL21: Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants. *Eur J Clin Nutr*, 56(9), 906-912.
- NPTL22: Balistreri, W. F. et al. Lessons from the E-Ferol tragedy (1986). *Pediatrics*, 78(3), 503-506.
- NPTL23: Lorenz, W. et al. Histamine release and hypotensive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids: analysis of various components in cremophor EI and development of a compound with reduced toxicity. (1982). *Agents Actions*, 12(1-2), 64-80.
- 40 NPTL24: Mactier, H. (2013). Vitamin A for preterm infants; where are we now. *Semin Fetal Neonatal Med*, 18(3), 166-171.
- NPTL25: Solutol HS15 – Technical Information, BASF (2003)
- NPTL26: Vitamin A Nepal, 100.000 IU/2 ml, injectable solution, Summary of Product Characteristics (2008)
- 45 NPTL27: AQUASOL A, vitamin A palmitate injection solution, Hospira, Inc., Package Leaflet (2018)
- PTL1: WO 2016/188876
- PTL2: WO 2016/188874

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica acuosa para usarse como medicamento pediátrico en el tratamiento o prevención de la deficiencia de vitamina A o una enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A, donde la composición comprende:
- retinol o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo,
  - uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico, y
  - uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- donde la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 7,5; donde el retinol o el éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico están presentes como micelas que tienen un diámetro de partícula medio en volumen, determinado por difracción láser, de aproximadamente 100 nm o menos; donde la composición tiene una osmolalidad de aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 mOsm/kg; en donde la composición es una composición farmacéutica acuosa transparente; donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con un valor numérico, se refiere a  $\pm 10\%$  del valor numérico indicado, y donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con los puntos finales de un intervalo, se refiere al intervalo desde el punto final inferior  $-10\%$  de su valor numérico indicado hasta el punto final superior  $+10\%$  de su valor numérico indicado.
2. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un éster de retinol farmacéuticamente aceptable que es retinol esterificado con un ácido carboxílico R-COOH, donde R es alquilo de C<sub>1-25</sub> o alquenilo de C<sub>2-25</sub>, donde dicho alquilo y dicho alquenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo.
3. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la composición comprende un éster de retinol farmacéuticamente aceptable que se selecciona de acetato de retinol, propionato de retinol y palmitato de retinol.
4. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el uno o más ésteres de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico son cada uno independientemente un monoéster de ácido 12-hidroxiestéarico con polietilenglicol que tiene de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 20 unidades repetidas de etilenglicol; donde el término "aproximadamente", cuando se usa en relación con los puntos finales de un intervalo, se refiere al intervalo desde el punto final inferior  $-10\%$  de su valor numérico indicado hasta el punto final superior  $+10\%$  de su valor numérico indicado.
5. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el éster de polietilenglicol de ácido hidroxiestéarico es macrogol-15-hidroxiestearato.
6. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la composición comprende uno o más seleccionados de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol y ésteres de cualquiera de uno de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol y  $\delta$ -tocoferol.
7. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la composición comprende ácido ascórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con uno o más seleccionados del ácido cítrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ácido fosfórico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la composición es una solución acuosa.
9. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el sujeto que será tratado es un infante humano.
10. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el sujeto que será tratado es un infante humano neonato, preferiblemente un infante humano prematuro.
11. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la enfermedad asociada con la deficiencia de vitamina A es retinopatía de la premadurez o es displasia broncopulmonar.
12. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la composición está adaptada para ser administrada parenteralmente.

## ES 2 988 763 T3

13. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la composición está adaptada para ser administrada intravenosamente o intramuscularmente.

5 14. La composición farmacéutica acuosa para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la composición está filtrada de manera estéril.

Fig. 1

