

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 084**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/661** (2006.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 3/02** (2006.01)  
**A61P 3/12** (2006.01)  
**C07F 9/11** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**C07F 9/09** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2022** **PCT/US2022/030674**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2022** **WO22251177**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2022** **E 22732755 (8)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025** **EP 4346839**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para nutrición clínica**

30 Prioridad:

**27.05.2021 US 202117332499**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**18.06.2025**

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.00%)**  
**One Baxter Parkway**  
**Deerfield, Illinois 60015-4633, US y**  
**BAXTER HEALTHCARE SA (50.00%)**

72 Inventor/es:

**BOUREZG, ZOUAOUI y**  
**POUSSET, CYRILLE**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 028 084 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

Composiciones farmacéuticas para nutrición clínica

La invención se refiere al campo de las soluciones médicas intravenosas, específicamente para utilización en nutrición clínica, composiciones farmacéuticas correspondientes y soluciones nutricionales, así como métodos de preparación de las mismas.

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas o productos médicos para proporcionar fósforo a un paciente adulto o pediátrico, en los que la composición es una solución acuosa de glicerosfato sódico (SGP) que se caracteriza por una baja cantidad de fosfato libre, por una baja cantidad de sustancias relacionadas con el SGP y por una baja cantidad de aluminio. Las composiciones farmacéuticas se utilizan en nutrición clínica, preferiblemente en la preparación de formulaciones nutricionales por composición. Las composiciones pueden utilizarse además para prevenir o corregir la deficiencia de fósforo (hipofosfatemia) en dichos pacientes adultos o pediátricos.

En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden fosfato libre en una cantidad no superior al 5 % del fosfato total y aluminio en una cantidad no superior a 500 ppb, preferiblemente no superior a 400 ppb. Las composiciones farmacéuticas de la invención, en ciertas realizaciones de la invención, comprenden productos relacionados con SGP en una cantidad inferior al 15% del fosfato total.

## Antecedentes de la invención

La nutrición parenteral (NP) tiene como objetivo suministrar nutrientes a los pacientes mediante acceso venoso. Los nutrientes se componen de macronutrientes (lípidos, aminoácidos o proteínas y dextrosa o hidratos de carbono), micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) y electrolitos.

La nutrición parenteral, tal como en forma de una o más soluciones, puede proporcionarse en forma de bolsas flexibles ya sea en forma de bolsas flexibles que contienen glucosa, aminoácidos y/o lípidos con o sin electrolitos en concentraciones predeterminadas en bolsas monocámara o multicámara (MCB) que contienen dichas formulaciones, respectivamente. En el caso de los MCB, las formulaciones se suministran en dos, tres o más cámaras cuyo contenido puede mezclarse antes de la administración, opcionalmente tras la adición de otros compuestos o fármacos que no estén incluidos en las formulaciones. Alternativamente, las formulaciones de nutrición parenteral pueden obtenerse preparando o componiendo soluciones de nutrición parenteral según una prescripción individual para un paciente en condiciones estériles. En la actualidad, la preparación de las fórmulas de NP en las grandes instituciones está automatizada en gran medida mediante sistemas de bombas volumétricas, los denominados dispositivos de preparación automatizada (ACD), para preparar las fórmulas de NP. Estos dispositivos pueden utilizarse para personalizar una prescripción de NP para cada paciente. Es posible utilizar los ACD para componer bolsas de NP dos en uno que contengan aminoácidos, dextrosa y otros aditivos en una bolsa, o bolsas de NP tres en uno que contengan aminoácidos, dextrosa, aditivos y grasa, todo en una bolsa. Algunas farmacias preparan ambos tipos e infunden IVFE (emulsiones intravenosas de grasa) como infusión separada con NP dos en uno. Esta estrategia se utiliza a menudo en pacientes pediátricos. También es posible administrar fosfato fuera de la nutrición parenteral, por ejemplo, en casos en los que no se necesita nutrición parenteral pero los pacientes sufren hipofosfatemia. En este caso, un compuesto de fosfato puede diluirse o añadirse a una solución para perfusión, como, por ejemplo, una solución para perfusión de cloruro sódico al 0,9% p/v y glucosa al 5% p/v antes de administrarla al paciente que la necesite.

Uno de los micronutrientes de importancia crítica que puede componerse en una solución para perfusión o una formulación de nutrición parenteral es el fosfato. Este es especialmente el caso de los pacientes pediátricos, como los niños prematuros y los neonatos, que tienen una rápida tasa de crecimiento óseo y que, sin unos niveles adecuados de fosfato y calcio, no pueden mantener una acumulación ósea apropiada y corren el riesgo de desarrollar enfermedades óseas metabólicas, que provocan osteomalacia, fracturas y alteraciones del crecimiento lineal. Por ejemplo, los niños prematuros y los neonatos alimentados por vía parenteral necesitan grandes cantidades de calcio y fosfato, pero en un volumen bajo de solución. Sin embargo, cuanto menor es el volumen de la solución, mayor es la posibilidad de precipitación de hidrogenofosfato cálcico ( $\text{CaHPO}_4$ ). La precipitación podría causar, por ejemplo, dificultad respiratoria y embolia pulmonar y debe evitarse absolutamente (Zenoni y Loiacono, European Journal of Hospital Pharmacy (2018), 25(1):. 38-42).

Se sabe que, en contraste con las sales de calcio estándar como, por ejemplo, el cloruro de calcio, puede utilizarse gluconato de calcio como fuente de calcio. Así, el fosfato sódico o el fosfato potásico pueden utilizarse en combinación con el gluconato cálcico para reducir significativamente el riesgo de precipitación del hidrogenofosfato cálcico. También se ha sugerido combinar gluconato cálcico y glicerosfato sódico para abordar el problema de la precipitación en las formulaciones de nutrición parenteral (NP) (Wang et al, Pediatrics & Neonatology (2020). 61(3): 331-337), y el SGP es, de hecho, la principal fuente orgánica de fosfato utilizada en productos PN fuera de Estados Unidos, como, por ejemplo, Numeta y Olimel (Baxter).

Sin embargo, se sabe que el gluconato de calcio, especialmente si se almacena o se suministra en viales de vidrio (CaGluc-GI), contiene cantidades significativamente mayores de aluminio (Al) en comparación con, por ejemplo, soluciones elaboradas con cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), véase Huston et al, Clinical Research (2017), 32(2):266-270. Por consiguiente, mientras que el cloruro de calcio contiene unos 2.500 mcg/L de Al, el gluconato de calcio contiene

5 unos 9.500 mcg/L de Al. Huston et al han podido demostrar que el contenido de aluminio puede reducirse si se suministra gluconato cálcico en bolsas de plástico (CaGluc-PI), pero sigue siendo superior a lo que debería ser el objetivo para reducir el aluminio en las formulaciones finales de NP. En consecuencia, el aluminio sigue siendo motivo de preocupación y se necesitan soluciones para este problema.

En este contexto, al comparar los contenidos de aluminio en diversos productos, debe tenerse cuidado de diferenciar entre las composiciones farmacéuticas generalmente concentradas que comprenden SGP que se proporcionan principalmente para la composición de formulaciones de NP, y los productos de nutrición parenteral (listos para usar) que contienen SGP en concentraciones generalmente mucho más bajas. En el contexto de la presente invención, las expresiones "composición(es) farmacéutica(s)" y "producto(s) médico(s)", que se utilizan indistintamente en el presente documento, se refieren a dichas soluciones concentradas de SGP para inyección y

15 uso en la preparación o adición a soluciones para infusión o soluciones de nutrición parenteral para su administración a un paciente necesitado. Por lo general, no están destinados a la administración directa a un paciente.

Como se resume en Hernández-Sánchez et al., European Journal of Clinical Nutrition (2013) 67:230-238, la toxicidad del aluminio (Al) en soluciones de nutrición parenteral se conoce desde hace mucho tiempo y aún no se ha resuelto, ya que muchos productos médicos utilizados para componer formulaciones de nutrición parenteral contienen Al como contaminante o como componente de las materias primas. Generalmente, el aluminio no es absorbido por el organismo en grandes cantidades cuando se ingiere por vía oral o enteral debido a que el tracto gastrointestinal permite que sólo <1% del aluminio ingerido llegue al torrente sanguíneo (Hernández-Sánchez et al. (2013)).

25 Las cosas se ven diferentes cuando se puentea el tracto gastrointestinal, como en la nutrición parenteral. El aluminio tiende a acumularse en el organismo, por ejemplo en los huesos, el hígado y el SNC, pero también en el bazo y los riñones. Por ejemplo, el aluminio parece interferir y deteriorar los riñones, especialmente en neonatos con una función renal inmadura, pacientes con una insuficiencia renal establecida, incluidos los pacientes que padecen insuficiencia renal aguda o crónica y/o pacientes ancianos y geriátricos con una función renal normal reducida relacionada con la edad, como, por ejemplo, pacientes mayores de unos 40, unos 50 o unos 60 años y especialmente mayores de unos 70 años. Otros pacientes que presentan un mayor riesgo pueden ser los pacientes quemados o los pacientes sometidos a plasmaféresis, así como otros pacientes que hayan recibido mayores cantidades de albúmina (ver también Hernández-Sánchez, 2013). Otras manifestaciones de toxicidad por Al resumidas de nuevo en Hernández-Sánchez et al. (2013) son trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, encefalopatía por diálisis, demencia progresiva, deterioro del desarrollo neurológico, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson); enfermedad ósea metabólica (por ejemplo, dolor óseo, debilidad muscular proximal, fracturas múltiples que no cicatrizan, osteoporosis prematura, osteopenia y osteomalacia); anemia microcítica y colestasis. El Al puede tener además un efecto hepatotóxico, causando, por ejemplo, hemorragia hepática y necrosis de los hepatocitos.

40 La cuestión de la toxicidad del aluminio ha sido abordada al menos en Estados Unidos por la ASCN, el grupo de trabajo ASPEN y la FDA, que ha emitido una norma que regula el contenido de Al en composiciones farmacéuticas de gran volumen, así como en composiciones farmacéuticas de pequeño volumen utilizadas para preparar soluciones de nutrición parenteral. Esto incluye las recomendaciones o directrices de la FDA que piden <5 mcg/kg/día utilizando productos farmacéuticos actuales para componer soluciones de NP. Sin embargo, los obstáculos técnicos han reducido hasta ahora la capacidad de suministrar productos médicos con bajo contenido en aluminio, incluidas las soluciones de glicerofosfato sódico con bajo contenido en aluminio para su uso en nutrición clínica. Hernández-Sánchez et al. (2013), en consecuencia, señalan que "sería necesario eliminar o disminuir sustancialmente las ingestas de calcio y fósforo para limitar la carga de Al que presenta la NP", véase también Mirtallo, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (2010), 34(3):346-347.

50 Como se ha mencionado anteriormente (Anderson, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (2016), 40(8):1166-1169), se prefiere el gluconato cálcico al cloruro cálcico cuando se componen NP debido a su mayor compatibilidad con los fosfatos inorgánicos. Las soluciones de NP que contienen gluconato cálcico tienen una mayor carga de aluminio que las soluciones equivalentes compuestas con cloruro cálcico, lo que aumenta el potencial de toxicidad por aluminio. Es importante destacar que el SGP tiene una menor propensión a precipitar con el ion calcio divalente que el fosfato inorgánico, lo que permite la utilización del cloruro cálcico. En consecuencia, la compatibilidad entre el SGP y el cloruro cálcico ofrece una opción clínica para limitar la contaminación por aluminio y, al mismo tiempo, proporcionar suficiente calcio y fósforo para satisfacer las necesidades de los pacientes, como, por ejemplo, los pacientes pediátricos, pero también los adultos. Esto también eliminaría la necesidad de curvas de precipitación en las farmacias que se encargan de la composición de las fórmulas nutricionales.

60 Sin embargo, se encontró por Hall et al, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition (2017), 41(7):1228-1233, que la contaminación de aluminio en la NP infantil sigue siendo casi 3 veces mayor que la exposición máxima

aconsejada (<5 mcg/kg/d, FDA 2004). En consecuencia, se requiere con urgencia proporcionar productos médicos para infusión, específicamente composiciones farmacéuticas inyectables que puedan utilizarse para preparar productos de nutrición parenteral que comprendan calcio y fosfato esencialmente sin precipitación de fosfato cálcico y, al mismo tiempo, con cantidades muy bajas de aluminio.

La presente invención aborda la necesidad de reducir aún más los problemas de toxicidad del aluminio mientras se mantiene un enfoque de bajo riesgo para la precipitación. El principio activo o API (ingrediente farmacéutico activo) glicerofosfato sódico disponible en la actualidad, debido a las materias primas utilizadas y a los procesos disponibles para producirlo, también comprende ciertas cantidades de aluminio, aunque las cantidades son menores que en las fuentes de fosfato inorgánico. La reducción de la cantidad de aluminio contenida en el glicerofosfato sódico utilizado para la preparación de composiciones farmacéuticas o productos médicos para su utilización en nutrición clínica o para infusión haría que dichos productos médicos fueran muy beneficiosos especialmente para su utilización con pacientes pediátricos, y específicamente para los más vulnerables, los bebés prematuros y los neonatos. De hecho, permitiría aumentar la concentración de fosfato y calcio en las formulaciones finales de nutrición parenteral sin correr el riesgo de precipitación y, al mismo tiempo, superando de nuevo el umbral recomendado para el aluminio de 5 mcg/kg/d. El SGP es estable en soluciones compuestas a concentraciones de hasta 120 mmol/l y 96 mEq/l de cloruro cálcico, por ejemplo.

En el estado de la técnica, los micronutrientes tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio o glicerofosfato de sodio se añaden típicamente a las bolsas de nutrición antes de la administración al paciente o se proporcionan para componer una formulación de nutrición parenteral, tal como con dispositivos automáticos de composición como los descritos anteriormente. Los compuestos también pueden añadirse a soluciones intravenosas como soluciones de cloruro sódico al 0,9% p/v y glucosa al 5% p/v para infusión. Generalmente no son para administración intravenosa directa, sino que son soluciones concentradas para composición o dilución en una formulación PN o solución para perfusión. Las composiciones de fosfato actualmente disponibles están disponibles en concentraciones de aproximadamente 1 mmol/ml a aproximadamente 3 mmol/ml de fosfato. Las soluciones de fosfato se suministran en viales de vidrio, ampollas de polipropileno, viales de polietileno o en bolsas flexibles sin PVC.

Generalmente, los productos médicos para inyección y utilización en nutrición clínica deben prepararse con una sustancia farmacológica o API de máxima pureza. En el caso del SGP, es un objetivo de la presente invención lograr una alta pureza en términos de una cantidad muy baja de fosfato libre, bajas cantidades de aluminio y bajas cantidades de los llamados productos relacionados con el SGP. Para evitar dudas, las expresiones "API" y "sustancia farmacológica" se utilizan indistintamente en el presente documento.

Se pretende que la sustancia farmacéutica y el producto médico fabricado a partir de la misma tengan un bajo contenido de fosfato libre, ya que el fosfato libre podría dar lugar a la precipitación no deseada antes mencionada con calcio y a la formación de fosfato de calcio durante y/o después de la composición, especialmente cuando se utiliza el SGP previsto en combinación con sales de calcio inorgánicas. SGP como sustancia farmacológica para su uso en la preparación de un producto médico y, por consiguiente, el producto médico resultante debe contener cantidades de fosfato libre tan bajas como sea posible.

Además, es deseable reducir la cantidad de productos relacionados con SGP que se generan durante la producción o síntesis de SGP. Para un producto médico, la presencia de cualquier subproducto es indeseable, incluso se puede suponer que no son tóxicos y, por lo tanto, no son impurezas como tales. En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar un producto farmacéutico SGP y un producto médico preparado a partir del mismo que se caracterice por una menor cantidad de productos relacionados con SGP en comparación con los productos farmacéuticos y productos médicos actualmente conocidos y disponibles.

Las composiciones de SGP para infusión, incluido su utilización en nutrición clínica, están disponibles en el mercado europeo, como, por ejemplo, Glycophos® Glicerofosfato sódico (Fresenius Kabi), que comprende 1 mmol de glicerofosfato y 2 mmol de sodio por mL, es decir, 1 mMol de fosfato por 1 mL. Se suministra en viales de plástico monodosis de 20 mL. En Estados Unidos, no se ha aprobado hasta la fecha ninguna composición farmacéutica que contenga SGP como fuente de fosfato orgánico, especialmente para la elaboración de fórmulas de nutrición parenteral, a pesar de que Glycophos® recibió autorización temporal para su importación y distribución debido a la escasez crítica de fosfato inyectable en el mercado estadounidense. El contenido de aluminio de Glycophos® divulgado es "no más de 550 mcg/L (550 ppb)".

Los métodos para producir soluciones acuosas de glicerofosfato sódico son conocidos en la técnica y se han descrito, por ejemplo, en el documento RU1667364C, en el que se hizo reaccionar glicerol con una mezcla de ácido fosfórico y dihidrogenofosfato sódico en una proporción molar de 1:0,5-3 mediante calentamiento al vacío a una temperatura de 140-150°C y posterior dilución de la mezcla de reacción con agua y saponificación con hidróxido sódico. De este modo, se pudo alcanzar un rendimiento del 86%.

CN101851252B describe cómo se preparó SGP a partir de carbonato sódico, ácido fosfórico y glicerina, en el que el ácido fosfórico y la glicerina se sometieron a un reactor de esterificación, se añadió carbonato sódico vapor introducido; el valor de pH fue de 3,0-5,5 en el proceso de reacción y la temperatura de reacción era de 120-145°C.

La reacción se siguió de nuevo añadiendo agua y la esterificación añadiendo hidróxido sódico. Tras llevar a cabo el reflujo durante 8-12 horas y la adición de NaOH a un pH de 8,0-11,0, se añadió MgO en función del contenido de fosfato libre intermedio tras la hidrólisis, a fin de eliminar el fosfato libre generado en la reacción. El glicerofosfato sódico crudo se concentró y se eliminó la glicerina libre. Se informó de que el glicerofosfato sódico preparado por el método tenía un alto contenido de glicerofosfato beta-sódico.

CN1517093A divulga una solución de glicerilfosfato sódico para inyección que se preparó a partir de glicerilfosfato sódico anhidro, ácido clorhídrico y agua para inyección en la que el ácido clorhídrico concentrado se añadió al agua para inyección a 20-30°C y disolviendo en ella el glicerilfosfato sódico anhidro mientras se agitaba, seguido de la adición de ácido clorhídrico para regular el pH a 7,2-7,6. La solución se mezcló con una solución de aminoácidos o glucosa antes de la inyección.

US4576930A describe un preparado para transfusión que contiene glucosa y electrolitos para infusión intravenosa, comprendiendo la mejora que el preparado contiene una sal de ácido cítrico, ácido salicílico, ácido etilendiaminotetraacético o ácido láctico como agente quelante, y un glicerofosfato soluble en agua, farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, glicerofosfato sódico, glucosa-1-fosfato o glucosa-6-fosfato como fuente de fósforo, y que tiene un pH de 5 a 7,5.

Fresenius Kabi ([https://www.fresenius-kabi.com/cl/documents/SPC\\_GLYCOPHOS.pdf](https://www.fresenius-kabi.com/cl/documents/SPC_GLYCOPHOS.pdf)) describe un resumen de las características del producto para un concentrado de Glicofos® para soluciones para perfusión.

De Oliveira et al. (2010), Aluminum Content in Intravenous Solutions for Administration to Neonates. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 34: 322-328 describe experimentos en los que se comprobó que los productos actualmente disponibles utilizados para preparar soluciones de nutrición parenteral, así como los medicamentos inyectables que suelen administrarse a neonatos prematuros, presentan contaminación por aluminio. Las bolsas, las buretas y las jeringas también estaban contaminadas en cierta medida por aluminio, que puede filtrarse durante la utilización. Se concluyó que los productos comerciales son la principal fuente de aluminio en la nutrición parenteral; no obstante, la manipulación, los envases y los conjuntos de administración aumentaron los niveles de aluminio en aproximadamente un 40%.

CN105732700A describe un método para preparar glicerofosfato beta-sódico. El método comprende los siguientes pasos de: (a) esterificación y ciclización, a saber, calentar una mezcla de glicerina y fosfato inorgánico a 120-150 DEG C para una reacción de 120-168 horas; (b) hidrólisis, a saber, añadir una cantidad adecuada de agua y 30% de una solución de hidróxido de sodio, llevar a cabo la reacción de temperatura en el líquido de reacción durante 8-20 horas, tomar muestras y detectar el contenido de fósforo inorgánico de la solución, añadir una cantidad adecuada de óxido de magnesio de acuerdo con el contenido detectado de fósforo inorgánico, agitar la solución durante 3-5 horas y filtrar la solución; (c) desvitrificación, a saber, enfriar el filtrado a 20-30 °C, gotear etanol, enfriar el filtrado a 0-5 °C para desvitrificarlo durante 12-28 horas, filtrar el producto y lavar el sólido con etanol para obtener un producto bruto; y d) refinado, disolviendo el producto crudo obtenido con agua, añadiendo etanol o metanol a 20-30 °C, enfriando la solución a 0-5 °C, llevando a cabo la desvitrificación durante 12-28 horas y filtrando y lavando para obtener un producto húmedo refinado primario.

EP2389348B1 describe métodos para la preparación de beta glicerol fosfato y sus sales, específicamente métodos eficientes para la síntesis de beta glicerol fosfato de alta pureza.

RO114618B1 describe un procedimiento para la preparación de glicerofosfato sódico por reacción entre fosfato disódico y glicerol, en medio acuoso. Específicamente, el fosfato disódico reacciona con glicerol, en un medio acuoso a 40-50°C, en proporción ponderal de 3,6-4/1-1,3, bajo agitación suave, luego el producto de reacción cristaliza a una temperatura de 2-4°C durante 6-12 h, se filtra y después se seca por medios conocidos. CN111961077A describe divulga un método de preparación de beta-glicerofosfato sódico que contiene agua cristalina.

A la luz de lo descrito anteriormente, sigue existiendo la necesidad de desarrollar métodos para producir una sustancia farmacéutica de glicerofosfato sódico, así como productos médicos que comprenden SGP para inyección y utilización en nutrición clínica, en los que la sustancia farmacéutica y el producto médico se caracterizan por un bajo contenido de aluminio, bajo contenido de fosfato libre, y bajas cantidades de productos relacionados con SGP.

### Sumario de la invención

A la luz de la técnica anterior y los desafíos descritos para proporcionar fosfato y calcio de forma segura y eficaz a pacientes altamente susceptibles, el problema técnico subyacente a la presente invención es proporcionar un producto médico que comprende glicerofosfato de sodio para inyección y utilización en nutrición clínica en una concentración de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 30,0 mmol/ml, en el que el producto médico se caracteriza por bajas cantidades de aluminio, tales como no más de aproximadamente 500 ppb, preferiblemente no más de aproximadamente 400 ppb y especialmente preferiblemente no más de aproximadamente 300 ppb, una baja cantidad de fosfato libre y bajas cantidades de productos relacionados con SGP.

- Este problema se resuelve mediante las características de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferentes de la presente invención se proporcionan mediante las reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, la invención se refiere a un producto médico inyectable que comprende glicerofosfato sódico (SGP) en una concentración de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 3,0 mmol/ml, en el que el producto médico se caracteriza porque las cantidades de aluminio no superan aproximadamente 500 ppb. Según la invención, el producto médico se caracteriza por unas cantidades bajas de fosfato libre, inferiores a aproximadamente el 10% del fosfato total y, preferiblemente, inferiores a aproximadamente el 5% del fosfato total. Según la invención, el producto médico se caracteriza por una cantidad de sustancias relacionadas con el SGP no superior a aproximadamente el 15% (p/p) del fosfato total, en el que las sustancias relacionadas con el SGP se seleccionan del grupo consistente en sustancias relacionadas con el SGP consistentes en glicerodifosfato (GDP), diglicerofosfato (DGP), triglicerofosfato (TGP), diglicerodifosfato (DGDP), triglicerodifosfato (TGDP), glicerodifosfato cíclico (CGDP), y diglicerotrifosfato (DGTP).
- Según una realización, el producto médico según la invención comprende glicerofosfato sódico (SGP) en una concentración de aproximadamente 0,8 mmol/l a aproximadamente 2,0 mmol/l.
- Según otra realización de la invención, la cantidad de fosfato libre en el producto médico no es superior a aproximadamente el 3% (p/p) del fosfato total, preferiblemente no superior a aproximadamente el 1% (p/p) del fosfato total, más preferiblemente no superior a aproximadamente el 0,5% (p/p), y especialmente preferiblemente no superior a aproximadamente el 0,1% (p/p) del fosfato total en el producto médico.
- Según la invención, la cantidad de sustancias relacionadas con SGP en el producto médico no es superior a aproximadamente el 15% (p/p) del fosfato total, preferiblemente no superior a aproximadamente el 12% (p/p) del fosfato total, y especialmente preferiblemente no superior a aproximadamente el 10% del fosfato total. Según la invención, las sustancias relacionadas con SGP se seleccionan del grupo de sustancias relacionadas con SGP que consiste en Glicerodifosfato (GDP), Diglicerofosfato (DGP), Triglicerofosfato (TGP), Diglicerodifosfato (DGDP), Triglicerodifosfato (TGDP), Glicerodifosfato Cíclico (CGDP) y DiglicerotriFosfato (DGTP).
- Según otra realización de la invención, la cantidad de aluminio en el producto médico no es superior a aproximadamente 400 ppb, preferiblemente no superior a aproximadamente 300 ppb, y especialmente preferiblemente no superior a aproximadamente 250 ppb.
- De acuerdo con otra realización de la invención, la proporción de glicerofosfato de sodio alfa ( $\alpha$ -SGP) y glicerofosfato de sodio beta ( $\beta$ -SGP) en el producto médico es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, preferiblemente de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, más preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, y especialmente preferiblemente de aproximadamente 1:5:1 a 1:1,5, como, por ejemplo, de 1,2:1 a 1:1,2.
- Según otra realización de la invención, el pH del producto médico está comprendido entre aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente entre aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,8, como por ejemplo, entre aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,5 o entre aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,7.
- Según otra realización de la invención, el producto médico se esteriliza térmicamente de forma terminal. Según otra realización de la invención, el producto médico es estéril.
- Según la invención, el producto médico se proporciona en una concentración de SGP de aproximadamente 0,5 mmol/l a aproximadamente 3,0 mmol/l o de aproximadamente 0,8 mmol/l a aproximadamente 2,0 mmol/l en un recipiente polimérico, tal como un vial polimérico o una bolsa flexible, que tiene un volumen de aproximadamente 50ml a aproximadamente 500ml, preferiblemente un volumen de aproximadamente 80ml a aproximadamente 300ml, tal como aproximadamente 100ml o aproximadamente 250ml.
- Según otra realización de la invención, el producto médico es estable a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 25°C durante al menos 12 meses, preferiblemente al menos 18 meses, y más preferiblemente durante al menos 24 meses.
- Según otra realización de la invención, el producto médico se proporciona para administración intravenosa tras adición a o dilución en una solución para inyección intravenosa o infusión, tal como una solución salina para inyección intravenosa o un producto de nutrición parenteral. Según un aspecto de la presente invención, el producto médico se administra a un paciente que recibe nutrición parenteral. Específicamente, el producto médico se proporciona para administrar fosfato a dicho paciente, en el que el paciente es un paciente adulto o un paciente pediátrico. Según otra realización de la invención, el producto médico se proporciona para prevenir y/o tratar la deficiencia de fosfato, específicamente en un paciente que recibe nutrición parenteral.
- Una "solución salina para inyección intravenosa o infusión" como se utiliza en el presente documento se refiere a soluciones que son adecuadas para inyección intravenosa, incluyendo soluciones que comprenden cloruro de sodio, tales como, por ejemplo cloruro de sodio aproximadamente 0,9% (p/v), soluciones de glucosa, como, por ejemplo, glucosa aproximadamente del 5% (p/v) en agua, solución de Ringer lactato (también denominada solución

de Ringer lactato o lactato sódico), soluciones de electrolitos múltiples, como, por ejemplo, Plasma-Lyte 148 (Baxter), una solución isotónica de electrolitos, o combinaciones de las mismas, como, por ejemplo, cloruro sódico alrededor del 0,9% p/v y glucosa aproximadamente del 5% p/v en solución para perfusión (Baxter).

5 Según otra realización de la invención, el producto médico es para utilización en la composición de formulaciones de nutrición parenteral.

Según otra realización de la invención, se utiliza para la suplementación de productos de nutrición parenteral listos para utilizar.

10 Según otra realización de la invención, el producto médico se proporciona para administrar fosfato a un paciente, específicamente a un paciente que recibe nutrición parenteral. Según otra realización, el producto médico sirve para la prevención y/o el tratamiento de la deficiencia de fosfato de un paciente. Un paciente en el contexto de la presente invención puede ser un paciente adulto o pediátrico.

15 Según otro aspecto más de la invención, el producto médico se prepara a partir del API (SGP) disolviendo el SGP en agua para inyección bajo un estrecho control del pH, en el que el pH se ajusta a un pH en el intervalo de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,8, como por ejemplo, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,5 o de aproximadamente 7,1 a aproximadamente 7,7. El pH se ajusta preferiblemente con ácido clorhídrico. A continuación, la solución de SGP con pH ajustado se introduce en bolsas flexibles del tamaño deseado, se cierran las bolsas y se someten a esterilización, preferiblemente esterilización térmica terminal. Según otra realización, el SGP utilizado para preparar el producto médico comprende no más de aproximadamente 500 ppb, no más de aproximadamente 400 ppb, no más de aproximadamente 300 ppb y no más de aproximadamente 250 ppb de aluminio, no más de aproximadamente 15% (p/p), no más de aproximadamente 12% (p/p) o no más de aproximadamente 10% (p/p) de sustancias relacionadas con el SGP y no más de aproximadamente 5%, no más de aproximadamente 3% (p/p), no más de aproximadamente 1% (p/p), no más de aproximadamente 0,5% (p/p) o no más de aproximadamente 0,1% (p/p) de fosfato libre.

25 Todas las características divulgadas en el contexto del producto médico según la invención se refieren también al método de preparación de dicho producto médico y se divulgan por la presente también en el contexto del método de preparación del producto médico. Lo mismo se aplica al SGP como API, a los métodos de preparación del mismo y a la preparación de un producto médico según la invención a partir de dicho API.

### Breve descripción de los dibujos

30 La invención se describe además mediante las siguientes figuras. No se pretende limitar el alcance de la invención, sino que representan realizaciones preferentes de aspectos de la invención que se proporcionan para una mayor ilustración de la invención descrita en el presente documento.

La Figura 1 es una representación esquemática de la composición de una formulación de nutrición parenteral inyectable.

35 La Figura 2 es una representación esquemática de un contenedor flexible de cámara única con un tubo de puerto.

La Figura 3 es una representación esquemática del proceso para producir un producto farmacéutico SGP para su uso en la producción de un producto médico según la invención.

40 La Figura 4 muestra un esquema de reacción para la síntesis de SGP. Al paso de esterificación le sigue la saponificación. La purificación y el secado no se muestran en detalle. El SGP se produce como isómero  $\alpha$ - y  $\beta$ -. Véase también el ejemplo 1.

En la Figura 5 se representa esquemáticamente la producción de una composición farmacéutica según la invención, partiendo de la materia prima SGP tal como se produce según lo mostrado en la Figura 4. Se indican dos de los pasos más críticos, a saber, el control del pH durante la mezcla y el control de la exposición al calor durante la esterilización.

45 La Figura 6 muestra un ejemplo de cromatograma de una muestra de materia prima SGP a 7,2 mg/ml. Los productos relacionados con el SGP que se han podido identificar son el DGP, el GDP, el TGDP y el DGP, véase la Tabla I. El cromatograma también identifica los estereoisómeros (por ejemplo, GDP-1 y GDP-2) de los productos relacionados con el SGP.

### Descripción detallada de la invención

50 Definiciones

A continuación se proporcionan algunas definiciones. No obstante, las definiciones pueden encontrarse en la sección "Realizaciones", más adelante, y el encabezado "Definiciones" no significa que dichas divulgaciones en la sección "Realizaciones" no sean definiciones.

- 5 Todos los porcentajes expresados en el presente documento son en peso del peso total de la composición a menos que se exprese lo contrario. Como se utiliza en el presente documento, "aproximadamente", "aproximadamente" y "sustancialmente" se entienden referidos al rango de -10% a +10% del número referenciado.

Tal como se utiliza en la presente divulgación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "un" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un componente" o "el componente" incluye dos o más componentes.

- 10 Las palabras "comprende", "comprende" y "que comprende" deben interpretarse de forma inclusiva y no exclusiva. Del mismo modo, los términos "incluye", "que incluye" y "o" deben interpretarse como inclusivos, a menos que el contexto prohíba claramente tal interpretación. No obstante, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden carecer de cualquier elemento que no se divulgue específicamente en el presente documento. Por lo tanto, una divulgación de una realización que utilice el término "que comprende" incluye una divulgación de realizaciones "que consisten esencialmente en" y "que consisten en" los componentes identificados.

15 El término "y/o" utilizado en el contexto de "X y/o Y" debe interpretarse como "X", o "Y", o "X e Y". Del mismo modo, "al menos uno de X o Y" debe interpretarse como "X", o "Y", o "X e Y". Por ejemplo, "al menos un ditionito o un agente reductor funcionalmente similar" debe interpretarse como "ditionito", o "un agente reductor funcionalmente similar", o "tanto ditionito como un agente reductor funcionalmente similar".

- 20 Cuando se utilizan en el presente documento, los términos "ejemplo" y "tales como", en particular cuando van seguidos de una enumeración de términos, son meramente ejemplares e ilustrativos y no deben considerarse exclusivos ni exhaustivos. Tal como se utiliza en el presente documento, una afección "asociada con" o "vinculada a" otra afección significa que las afecciones se producen simultáneamente, preferiblemente significa que las afecciones están causadas por la misma afección subyacente, y más preferiblemente significa que una de las afecciones identificadas está causada por la otra afección identificada.

### Realizaciones

La presente invención está dirigida a un producto médico estable, esterilizado que comprende glicerofosfato sódico (SGP) en una concentración de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 3,0 mmol/ml, en el que la cantidad de fosfato libre es inferior a aproximadamente el 5% (p/p) del fosfato total, la cantidad de sustancias relacionadas con SGP es inferior a aproximadamente el 15% (p/p) del fosfato total, y la cantidad de aluminio es inferior a aproximadamente 300 ppb. Preferiblemente, la relación de glicerofosfato sódico alfa ( $\alpha$ -SGP) y glicerofosfato sódico beta ( $\beta$ -SGP) en el producto médico es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1.

- 35 Fue el objetivo de la invención proporcionar dicho producto médico para su utilización en el suministro de fosfato a pacientes mediante nutrición parenteral, en el que el producto médico es de alta pureza con respecto a los subproductos (productos relacionados con SGP), tiene una cantidad muy baja de aluminio y, al mismo tiempo, una cantidad muy baja de fosfato libre. Hasta ahora, no se ha descrito ni suministrado ningún producto que cumpla todos estos requisitos, mientras que se necesita con urgencia especialmente para pacientes muy vulnerables, como los recién nacidos que requieren nutrición parenteral y que necesitan mayores cantidades de fosfato, al tiempo que son muy susceptibles a la contaminación por aluminio.

- 40 La expresión "producto(s) médico(s)" se utiliza indistintamente en el presente documento con las expresiones "producto(s) farmacéutico(s)" y "composición(es) farmacéutica(s)". Dicho "producto médico" se refiere a cualquier producto diseñado y destinado a ser utilizado con fines médicos, preferiblemente para inyección. Específicamente, un "producto médico" según la invención está diseñado y puede utilizarse para la preparación de productos de nutrición parenteral compuestos y para la inyección en productos destinados a la nutrición parenteral, y está diseñado preferiblemente para su utilización en la composición de formulaciones de nutrición parenteral para inyección y/o para ser añadido a una formulación de nutrición parenteral o a un producto de nutrición parenteral preparado previamente y listo para su uso antes de su administración a un paciente.

- 50 El término "estable" tal como se utiliza en el presente documento en relación con el SGP significa que al menos el 80%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98% o al menos el 99% de la cantidad de SGP inicialmente proporcionada en el producto sigue estando disponible tras la termoesterilización terminal y el almacenamiento del producto termoesterilizado terminal de la invención durante al menos 12 meses, durante al menos 18 meses y preferiblemente durante al menos 24 meses a una temperatura de 1°C a 25°C y/o durante al menos 6 meses y preferiblemente durante al menos 8 meses a temperaturas de 1°C a 40°C. En general, se supondrá que la cantidad de SGP "proporcionada en el producto" corresponde a la cantidad de SGP en el producto inmediatamente después de la esterilización térmica terminal. En consecuencia, es una realización de la invención que el producto médico sea estable a una temperatura de 1°C a 25°C durante al menos 12 meses, preferiblemente al menos 18 meses, y más preferiblemente durante al menos 24 meses.



Tal como se utiliza en el presente documento, el término "adulto" se refiere a personas de 20 años o más. El término "pediátrico" se refiere a los neonatos, incluidos los prematuros (pretérmino), a término y postmaduros de hasta un mes de edad; los lactantes de entre un mes y un año de edad; los niños de entre uno y 12 años de edad, y los adolescentes de entre 13 y 19 años de edad.

- 5 La expresión "fosfato libre", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al anión fosfato  $[\text{PO}_4]^{3-}$ , fosfato de hidrógeno  $[\text{HPO}_4]^{2-}$ , dihidrógeno fosfato  $[\text{H}_2\text{PO}_4]^-$ , o ácido fosfórico  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , dependiendo del pH, y comprende las respectivas sales de los mismos. A pH fisiológico (homeostático), el fosfato libre consiste principalmente en una mezcla de iones  $[\text{HPO}_4]^{2-}$  y  $[\text{H}_2\text{PO}_4]^-$ . Uno de los objetivos de la presente invención era reducir la presencia, la cantidad y la generación de fosfato libre en el producto farmacológico SGP y en el producto médico preparado a partir de él, optimizando la producción tanto del producto farmacológico SGP, es decir, la síntesis química, como el proceso de preparación del producto médico final. El principal objetivo y beneficio de reducir la cantidad de fosfato libre es reducir aún más el riesgo de precipitación de fosfato cálcico, que potencialmente puede no ser detectable mediante inspección visual y puede ocurrir durante la composición, durante la mezcla con un producto de nutrición parenteral ya preparado o listo para utilizar, y/o durante la administración al paciente.
- 10
- 15 La expresión "glicerofosfato sódico" o "SGP" se refiere a la forma de sal sódica de un compuesto de fosfato orgánico que proporciona fosfato con fines nutricionales (**Tabla I**). El principio activo farmacéutico o medicamento SGP está hidratado. El SGP es libremente soluble en agua y esencialmente insoluble en acetona y en etanol. El SGP es higroscópico. Para evitar cualquier duda, la expresión "SGP", si no se indica expresamente lo contrario, no incluye ningún producto relacionado con SGP. El SGP se describe en Ph. Eur. (monografía n°1995). La SGP se presenta como alfa-SGP y como beta-SGP, véase de nuevo la **Tabla I**. Cuando se utiliza la expresión SGP, se incluyen tanto la alfa-SGP como la beta-SGP si no se indica expresamente lo contrario.
- 20

El SGP también se conoce, por ejemplo, como (2RS)-2,3-dihidrooxipropilfosfato, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilfosfato de sodio, sal sódica de éster de ácido glicerolmonofosfórico, sal disódica de 1,2,3-propanotriol mono(dihidrogenofosfato) o fosfato disódico de glicerol. El glicerofosfato sódico es una de las diversas sales de glicerofosfato. Se utiliza clínicamente para tratar o prevenir los niveles bajos de fosfato. En el organismo, el glicerofosfato se hidroliza en fosfato inorgánico y glicerol. El alcance de esta reacción depende de la actividad de las fosfatasa alcalinas séricas. La hidrólisis máxima se produce a una concentración plasmática de  $>0,7$  mmol/l. Cuando la hidrólisis del glicerofosfato se produce completamente en el plasma, se hidrolizan unos 12-15 mmol de glicerofosfato sódico al día en individuos con una fosfatasa alcalina sérica normal.

- 25
- 30 Según la invención, se proporciona un producto médico o composición farmacéutica que comprende glicerofosfato de sodio para inyección y utilización en nutrición clínica en una concentración de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 3,0 mmol/ml, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 2,0 mmol/ml. Según otra realización de la invención, el producto médico comprende de aproximadamente 0,8 mmol/l a aproximadamente 2,0 mmol/l. Según otra realización de la invención, el producto médico comprende de aproximadamente 0,8 mmol/l a aproximadamente 1,5 mmol/l. Según otra realización de la invención, el producto médico comprende desde aproximadamente 0,8 mmol/l hasta aproximadamente 1,2 mmol/l.
- 35

Según la invención, el producto médico inyectable comprende glicerofosfato sódico (SGP) en una concentración de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 3,0 mmol/ml, en la que el producto médico se caracteriza por cantidades bajas de aluminio, preferentemente por debajo de aproximadamente 300 ppb. Según otra realización de la invención, el producto médico se caracteriza además por bajas cantidades de fosfato libre, preferiblemente por debajo de aproximadamente el 5% del fosfato total. Según la invención, el producto médico se caracteriza además por una baja cantidad de sustancias relacionadas con SGP, en el que la cantidad de productos relacionados con SGP en el producto médico es inferior a aproximadamente el 15% (p/p) del fosfato total, en el que las sustancias relacionadas con SGP en la composición farmacéutica se seleccionan del grupo que consiste en sustancias relacionadas con SGP consistentes en glicerodifosfato (GDP), diglicerodifosfato (DGP), triglicerodifosfato (TGP), diglicerodifosfato (DGDP), triglicerodifosfato (TGDP), glicerodifosfato cíclico (CGDP) y diglicerotrifosfato (DGTP).

- 40
- 45 Según otra realización de la invención, la cantidad de fosfato libre en el producto médico es inferior a aproximadamente el 3% (p/p) del fosfato total, preferiblemente inferior a aproximadamente el 1% (p/p) del fosfato total, más preferiblemente inferior a aproximadamente el 0,5% (p/p), y especialmente preferiblemente inferior a aproximadamente el 0,1% (p/p) del fosfato total en el producto médico.
- 50

La expresión "producto(s) relacionado(s) con SGP" se refiere a ésteres de glicerol y fosfato que se generan durante la producción o síntesis de SGP. Para evitar dudas, la expresión "productos relacionados con SGP", tal como se utiliza en el presente documento, no incluye alfa-SGP, beta-SGP, glicerol y fosfato (Alfa-GP, Beta-GP, Gly y Phos en la **Tabla I**). Los productos típicos relacionados con el SGP se muestran en la **Tabla I**. Pueden formarse otros ésteres de glicerol y fosfato, pero están presentes en cantidades menores y no se muestran en la tabla. Para un producto médico, la presencia de cualquiera de estos productos relacionados con el SGP es generalmente indeseable, aunque se puede suponer que también pueden servir como fuentes de fosfato y no son tóxicos y, por lo tanto, no son impurezas clásicas. En consecuencia, un objeto de la presente invención era proporcionar un producto farmacéutico SGP o API y un producto médico preparado a partir de él que se caracterice por la ausencia

55

60

y/o una baja cantidad de productos relacionados con SGP. Esto podría lograrse mediante un proceso nuevo y optimizado de preparación del medicamento SGP y del producto médico final. En el contexto de la presente invención, se hace referencia especial al grupo de sustancias relacionadas con SGP que consiste en glicerodifosfato (GDP), diglicerofosfato (DGP), triglicerofosfato (TGP), diglicerodifosfato (DGDP), triglicerodifosfato (TGDP), y diglicerotrifosfato (DGTP) como se muestra en la **Tabla I**. No se muestra CGDP.

5

Tabla I. el grupo de sustancias relacionadas con el SGP.

Abr.	Nombre	Fórmula empírica	Estructura (sólo se muestra un isómero)
Gly	Glicerol	$C_3H_8O_3$	
Phos	Fosfato	$PO_4$	
Alfa-GP ( $\alpha$ -SGP)	$\alpha$ -Glicerofosfato	$C_3H_7O_6P$	
Beta-GP ( $\beta$ -SGP)	$\beta$ -Glicerofosfato	$C_3H_7O_6P$	
GDP	Glicerodifosfato	$C_3H_6O_9P_2$	
DGP	Diglicerofosfato	$C_6H_{10}O_8P$	
TGP	Triglicerofosfato	$C_9H_{15}O_{10}P$	
DGDP	Diglicerodifosfato	$C_6H_{10}O_{11}P_2$	

Tabla I. el grupo de sustancias relacionadas con el SGP. (continuación)

Abr.	Nombre	Fórmula empírica	Estructura (sólo se muestra un isómero)
TGDP	Triglicerodifosfato	$C_9H_{15}O_{13}P_2$	
DGTP	Diglicerotrifosfato	$C_6H_{10}O_{14}P_3$	

Según la invención, la cantidad de sustancias relacionadas con SGP en el producto médico es inferior a aproximadamente el 15% (p/p) del fosfato total, preferiblemente inferior a aproximadamente el 12% (p/p) del fosfato total, y especialmente preferiblemente inferior a aproximadamente el 10% del fosfato total. Según la invención, las sustancias relacionadas con SGP se seleccionan del grupo de sustancias relacionadas con SGP consistente en glicerodifosfato (GDP), diglicerofosfato (DGP), triglicerofosfato (TGP), diglicerodifosfato (DGDP), triglicerodifosfato (TGDP), y diglicerotrifosfato (DGTP) y glicerodifosfato cíclico (CGDP).

El SGP y los productos relacionados con el SGP (cantidad de compuestos totales e individuales) pueden determinarse en una sustancia farmacológica o producto médico dado mediante separación cromatográfica (HPLC o UPLC) seguida de CAD, detección de aerosoles cargados (Corona®). Este método también se puede utilizar para determinar la cantidad de alfa- y beta-SGP y cualquier impureza y, por lo tanto, es una opción factible para determinar la calidad de un nuevo método de síntesis química para producir una sustancia farmacológica SGP según la invención, por lo que se puede proporcionar un producto médico mejorado con un bajo contenido de sustancias relacionadas con SGP. También pueden utilizarse otros métodos como, por ejemplo, la NMR, la cromatografía iónica o los métodos LC-MS.

Fue otro objetivo de la presente invención proporcionar un producto farmacéutico SGP y un producto médico preparado a partir del mismo que tenga un contenido de aluminio significativamente menor en comparación con la técnica anterior conocida. Preferiblemente, la concentración de aluminio es inferior a unas 300 ppb, inferior a unas 275 ppb, inferior a unas 250 ppb y especialmente preferiblemente inferior a unas 225 ppb, con el fin de obtener un producto médico que pueda utilizarse para la preparación de formulaciones de nutrición parenteral para la administración segura a pacientes, incluidos los pacientes pediátricos.

La concentración de aluminio puede determinarse como se describe, por ejemplo, en el Ejemplo 3. Básicamente, el análisis de determinación de aluminio puede realizarse mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). La espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) es un tipo de espectrometría de masas muy sensible y capaz de determinar una amplia gama de metales a niveles traza (una parte por billón (ppb) nivel). Se basa en la combinación de un plasma acoplado inductivamente como método de producción de iones con un espectrómetro de masas como método de separación y detección de los iones.

Según otra realización de la invención, la proporción de glicerofosfato sódico alfa ( $\alpha$ -SGP) y glicerofosfato sódico beta ( $\beta$ -SGP) en el producto médico es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, preferiblemente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5, y especialmente preferiblemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2.

Según otra realización más de la invención, el pH del producto médico está comprendido entre aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, preferiblemente entre aproximadamente 6,0 a aproximadamente 7,5.

Se divulga un proceso para producir un producto farmacéutico SGP para su utilización en la producción de un producto médico según la invención. El proceso se representa esquemáticamente en las **Figuras 3 y 4**. Se sabe

que las reacciones basadas en fosfatos son muy complejas y pueden dar lugar a resultados no reproducibles. Pueden producirse diversos productos intermedios, como se muestra, por ejemplo, en la Figura 4, y el contenido de fosfato libre y de productos relacionados con el SGP puede variar. También, puede influir la relación entre alfa- y beta-SGP. Como primer paso, las materias primas glicerol, ácido fosfórico y fosfato sódico deben seleccionarse cuidadosamente, y su perfil de impurezas debe controlarse durante todo el proceso de fabricación en lo que respecta al contenido de Al, incluyendo el análisis de lotes individuales y seleccionando sólo aquellas materias primas y lotes que cumplan la norma exigida. Es importante destacar que no se requieren catalizadores ni otros reactivos o agentes protectores en el proceso según la invención para obtener el producto SGP, que podría ser otra fuente de impurezas potenciales, incluido el aluminio u otras impurezas inorgánicas o elementales. Para controlar aún más la introducción de aluminio, los materiales de partida glicerol, ácido fosfórico y fosfato sódico deben probarse y seleccionarse de forma que tengan un contenido de aluminio inferior al nivel de cuantificación. Además, hay que evitar reactores, recipientes o tamices que puedan introducir impurezas elementales como, por ejemplo, Cr, Ni, Mo, Ti o Mn. Para evitar este tipo de contaminación, es preferible utilizar equipos de acero inoxidable. Como resultado, el nivel de residuos metálicos es sistemáticamente bajo en el producto farmacéutico SGP y en la composición farmacéutica resultante según la invención. Como se muestra en la **Tabla II**, los resultados analíticos de ICP-MS sobre impurezas elementales confirman que la concentración de Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Ti, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb y Cu están por debajo de 0,10 ppm en los lotes analizados y, por lo tanto, muy por debajo de los límites de concentración (ppm) previstos por la directriz ICH Q3D (R1) sobre impurezas elementales (28 de marzo de 2019). Además, los niveles de Ba, Mo, Sn y Cr son significativamente inferiores a los exigidos por las directrices. El contenido de bario (Ba) es generalmente inferior a 1,0 ppm, preferiblemente inferior a 1,5 ppm, y especialmente preferiblemente inferior a 1,0 ppm en el medicamento SGP y el producto médico según la invención. El contenido de molibdeno (Mo) es generalmente inferior a 2,0 ppm, preferiblemente inferior a 0,75 ppm, y especialmente preferiblemente inferior a 0,5 ppm en el producto farmacéutico SGP y el producto médico según la invención. El contenido de estaño (Sn) es generalmente inferior a 0,8 ppm, preferiblemente inferior a 0,5 ppm, y especialmente preferiblemente inferior a 0,2 ppm en el medicamento SGP y el producto médico según la invención. El contenido de cromo (Cr) es generalmente inferior a 1,0 ppm, preferiblemente inferior a 0,3 ppm, y especialmente preferiblemente inferior a 0,2 ppm en el producto farmacéutico SGP y el producto médico según la invención.

**Tabla II:** Resultados analíticos de ICP-MS sobre impurezas elementales. Se muestran los resultados de un lote ejemplar, que pueden compararse directamente con el límite previsto por la directriz Q3D (R1) de la ICH sobre impurezas elementales.

Nombre		Límite de concentración ICH (ppm)	Lote n° 25002575/C nivel (ppm)
Cadmio	Cd	0,2	<0,10
Plomo	Pb	0,5	<0,10
Arsénico	As	1,5	<0,10
Mercurio	Hg	0,3	<0,10
Cobalto	Co	0,5	<0,10
Vanadio	V	1	<0,10
Níquel	Ni	2	<0,10
Talio	Tl	0,8	<0,10
Oro	Au	10	<0,10
Paladio	Pd	1	<0,10
Iridio	Ir	1	<0,10
Osmio	Os	1	<0,10
Rodio	Rh	1	<0,10

**Tabla II:** Resultados analíticos de ICP-MS sobre impurezas elementales. Se muestran los resultados de un lote ejemplar, que pueden compararse directamente con el límite previsto por la directriz Q3D (R1) de la ICH sobre impurezas elementales. (continuación)

Nombre		Límite de concentración ICH (ppm)	Lote n° 25002575/C nivel (ppm)
Rutenio	Ru	1	<0,10
Selenio	Se	8	<0,10
Plata	Ag	1	<0,10
Platino	Pt	1	<0,10
Litio	Li	25	<0,10
Antimonio	Sb	9	<0,10
Bario	Ba	70	1,00
Molibdeno	Mo	150	0,25
Cobre	Cu	30	<0,10
Estaño	Sn	60	0,18
Cromo	Cr	110	0,09

- 5 En cuanto a los productos intermedios, cada producto intermedio puede considerarse como una impureza potencial. Estos productos son principalmente isómeros de diglicerofosfato (DGP); isómeros de diglicerol-difosfato (DGDP); isómeros de glicerol-difosfato (GDP). El diglicerofosfato, el diglicerol-difosfato y el glicerol-difosfato, que son productos relacionados con el SGP, pueden formarse, por ejemplo, durante la esterificación. La formación de estos productos relacionados con el SGP está controlada en gran medida por el tiempo de reacción, que a su vez está controlado por la cinética de la reacción de esterificación. Los tiempos de reacción más largos mostraron aumentar el nivel de sustancias relacionadas con el SGP. Los parámetros que, por orden de magnitud, más influyen en la cinética son la temperatura de reacción, la presión aplicada y el pH (cantidad de ácido). El tiempo de reacción en ningún caso debe ser superior a 73h. En cuanto a la formación de ácido fosfórico, los estudios de degradación mostraron que la cantidad de ácido fosfórico aumenta cuando el calor alcanza los 80°C. Así pues, la temperatura y el tiempo de reacción deben gestionarse cuidadosamente durante todo el proceso para evitar la generación de ácido fosfórico como producto de degradación y deben equilibrarse de nuevo la generación de productos relacionados con el SGP durante la etapa de esterificación.

El proceso para producir SGP comprende los pasos de

- 20 (a) Hacer reaccionar una mezcla de ácido fosfórico y fosfato sódico, preferiblemente en una proporción de aproximadamente 20:80, con glicerol a una temperatura de aproximadamente 130°C a aproximadamente 150°C para formar una mezcla de reacción;
- (b) Destilación del agua que se genera durante la reacción a partir de la mezcla de reacción;
- 25 (c) Saponificación, preferiblemente a un pH comprendido entre 12 y 13 y a una presión comprendida entre 20 mbar a 275 mbar, y mantenimiento de la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 90°C a 110°C, preferiblemente a 100°C, durante 2 a 5 horas, preferiblemente durante 3 horas;
- (d) Cristalización del glicerofosfato sódico por precipitación a partir de una solución de la mezcla de reacción que comprende el glicerofosfato sódico en agua y etanol; y opcionalmente
- (e) Secado del glicerofosfato sódico.

La reacción del paso (a) puede realizarse con fosfato sódico monobásico. Preferiblemente, el glicerol se añade en una proporción de 3 a 6 eq, por ejemplo, aproximadamente 4 eq.

El paso de saponificación puede realizarse bajo agitación a aproximadamente 220 rpm a aproximadamente 500 rpm, tal como de aproximadamente 220 a aproximadamente 300 rpm o de aproximadamente 230 a aproximadamente 270 rpm, tal como, por ejemplo, a aproximadamente 250 rpm.

La saponificación puede realizarse con hidróxido de sodio, preferiblemente con aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,4 equivalentes. Tras la saponificación, la solución se somete preferiblemente a filtración para eliminar las sales precipitadas antes de la cristalización. El glicerol se elimina al final del proceso durante la cristalización en etanol y los lavados sucesivos. El control de la eliminación de glicerol puede realizarse de forma rutinaria en la sustancia farmacológica SGP final. Las impurezas de glicerol según la invención están por debajo del límite de detección de 40,0 mg/kg.

La saponificación puede realizarse a una presión de aproximadamente 100 mbar a aproximadamente 270 mbar, de aproximadamente 150 mbar a aproximadamente 270 mbar o de aproximadamente 230 mbar a aproximadamente 270 mbar, como, por ejemplo, a aproximadamente 235 mbar, aproximadamente 240 mbar, aproximadamente 245 mbar, aproximadamente 250 mbar, aproximadamente 255 mbar, aproximadamente 260 mbar o aproximadamente 265 mbar. La presión utilizada puede ser de aproximadamente 245 mbar, aproximadamente 250 mbar o aproximadamente 255 mbar.

La solución a partir de la cual se precipitan los cristales de glicerofosfato de sodio puede comprender de aproximadamente 100g/L a aproximadamente 500g/L de glicerofosfato de sodio, preferiblemente de aproximadamente 200g/L a aproximadamente 300g/L de SGP, como, por ejemplo, aproximadamente 200g/L, aproximadamente 210g/L, aproximadamente 220g/L, aproximadamente 230g/L, aproximadamente 240g/L, aproximadamente 250g/L, aproximadamente 260g/L, aproximadamente 270g/L, aproximadamente 280g/L, aproximadamente 290g/L o aproximadamente 300g/L.

La cristalización puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 20°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, como por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 6°C, aproximadamente 7°C, aproximadamente 8°C, aproximadamente 9°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 11°C, aproximadamente 12°C, aproximadamente 13°C, aproximadamente 14°C o aproximadamente 15°C.

La cristalización puede realizarse en agua a la que se añade lentamente etanol, por ejemplo a lo largo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2,5 horas. Por lo general, bastará con añadir etanol a lo largo de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. Preferiblemente, el etanol se añade a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 20°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, tal como aproximadamente 10°C, hasta alcanzar una mezcla agua en etanol de aproximadamente 50% (v/v) a aproximadamente 60% (v/v). El pH de la solución puede variar en un intervalo relativamente amplio y puede oscilar entre aproximadamente 8,0 a aproximadamente 12,5.

La cristalización puede entonces apoyarse mediante siembra (por ejemplo 0,25-0,33p), por ejemplo con cristales de SGP consistentes en alfa- y beta-SGP en una proporción de aproximadamente 1:1. La solución puede mantenerse en reposo de aproximadamente 1 a 8 horas, preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 horas, como por ejemplo aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o aproximadamente 7 horas, a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 20°C aproximadamente, preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, como por ejemplo aproximadamente 10°C.

Puede añadirse más etanol después de dicho tiempo de mantenimiento. La adición de etanol puede realizarse durante un período de tiempo de nuevo de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 horas, preferiblemente durante aproximadamente 3 a aproximadamente 7 horas, como aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6 o aproximadamente 7 horas, a una temperatura de aproximadamente 1°C a aproximadamente 20°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, como aproximadamente 10°C, para lograr una mezcla de aproximadamente 15-40% (v/v) de agua en etanol. Preferiblemente, se consigue una mezcla de agua en etanol de aproximadamente 20%-35% (v/v).

Puede añadirse otro paso de siembra como se ha descrito anteriormente. Después de la siembra (por ejemplo, 0,25-0,33p), la solución debe mantenerse de nuevo durante varias horas (por ejemplo, entre 3 y 8 horas, por ejemplo, 5 horas) a la misma temperatura de entre aproximadamente 5°C a 15°C que antes (por ejemplo, a 10°C).

A continuación, los cristales formados pueden filtrarse y, cuando sea necesario, el licor madre puede utilizarse para empujar el producto desde el reactor de cristalización. Según una realización, los cristales de SGP se secan, por ejemplo, en una corriente de nitrógeno durante unas 24 horas a aproximadamente 20°C (es decir, RT). Alternativamente, el secado también puede realizarse mediante una corriente de nitrógeno al vacío.

La sustancia farmacéutica SGP (hidratada) puede envasarse en una bolsa doble de polietileno de baja densidad (LDPE), y la bolsa doble de polietileno se coloca en un bidón de cartón que se sella, por ejemplo, con abrazaderas metálicas. La calidad de la resina LDPE debe cumplir con la monografía de la Farmacopea Europea *PhEur.3.1.3 Poliolefina* con aditivo, o *PhEur.3.1.4 Polietileno sin aditivos* para envases, con aditivo antiestático externo; Normativa europea vigente sobre materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos, Reglamento (UE) nº 10/2011 de la Comisión y modificaciones relacionadas.

Se divulga un proceso para producir un producto médico según la invención a partir de una sustancia de fármaco (SGP) según la invención. Se descubrió que los pasos críticos en la producción de dicho producto médico acabado abarcan, por ejemplo, el control cuidadoso del pH y el control cuidadoso de la exposición al calor durante la esterilización. En la **Figura 5** se ofrece una representación esquemática de la producción del producto sanitario acabado.

El proceso para preparar el producto médico comprende los pasos de

(a) Suministro de agua para inyección a una temperatura de entre aproximadamente 30°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente de entre aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C;

(b) Ajustar el pH a aproximadamente 7,2 a aproximadamente 7,6;

(c) Disolución de SGP en el agua de inyección bajo control de pH;

(d) Opcionalmente, enfriar la solución hasta una temperatura no superior a aproximadamente 28°C, aproximadamente unos 25°C;

(e) Llenado de la solución SGP en un recipiente y sellado del mismo;

(f) Embolsar en exceso el contenedor lleno;

(g) Esterilizar el producto sanitario tras el paso(c) o el paso(d) bajo control de la exposición al calor; y

(h) Opcionalmente, envasar el recipiente sobrevaciado y esterilizado.

Aproximadamente el 70% del agua para inyección (WFI) necesaria para la solución final puede proporcionarse antes de la adición de SGP y se añade hasta Q.S. después del paso (c).

El agua para inyección puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 40°C.

El pH puede ajustarse en el paso (b) con HCl al 25%.

La solución puede agitarse durante aproximadamente 20 a aproximadamente 40 minutos después del paso (c) y la adición de la solución con WFI a Q.S.

El pH puede ajustarse a aproximadamente 7,3 a aproximadamente 7,6, tal como aproximadamente 7,4 o aproximadamente 7,5, preferiblemente a aproximadamente 7,4, después del paso (C), preferiblemente con HCl al 0,5%.

En realizaciones de la invención, la composición farmacéutica es una solución esterilizada. En el contexto de la invención, el término "esterilizado" se refiere a una solución que ha sido sometida a un proceso de esterilización. La esterilización se refiere a cualquier proceso que elimine, remueva, mate o desactive todas las formas de vida (en particular refiriéndose a microorganismos como hongos, bacterias, virus, esporas, organismos eucariotas unicelulares como *Plasmodium*, etc.) y otros agentes biológicos como priones presentes en una superficie, objeto o fluido específico, por ejemplo alimentos o medios de cultivo biológico. La esterilización puede lograrse por diversos medios, como el calor, los productos químicos, la irradiación, la alta presión, y la filtración. La esterilización se distingue de la desinfección, la higienización y la pasteurización en que estos métodos reducen, y no eliminan, todas las formas de vida y los agentes biológicos presentes. Tras la esterilización, se dice que un objeto es estéril o aséptico. La expresión "esterilizado térmicamente en fase terminal" o "esterilización térmica en fase terminal", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la esterilización que tiene lugar después de que el producto se haya introducido en el envase primario. Por ello, no hay más posibilidades de contaminación por intervención. Por ejemplo, todas las farmacopeas recomiendan la esterilización terminal con calor húmedo (es decir, vapor), por ejemplo con calentamiento a 121 °C a 15 psi durante 15 minutos.

Según una realización de la invención, la esterilización se realiza por calor. Como se ha mencionado anteriormente, la esterilización puede implicar el calentamiento a presión en presencia de agua para generar vapor. Otros métodos incluyen la esterilización con calor húmedo. La esterilización por "calor húmedo" incluye la utilización de vapor saturado, aire de vapor y cascada de agua caliente o esterilización por pulverización de agua. La esterilización con calor húmedo permite reducir la exposición total al calor de una solución a esterilizar. La esterilización también puede conseguirse mediante calentamiento en seco. Para este método se requieren temperaturas mucho más

altas (aproximadamente 180-200°C). El calentamiento en seco se utiliza habitualmente para esterilizar cristalería, metal y otras superficies.

Según una realización específica de la invención, es crítico controlar estrechamente la exposición al calor de las bolsas durante la esterilización. Por consiguiente, la esterilización se realiza preferiblemente mediante un proceso de esterilización de varios ciclos. Los valores  $F_0$  se utilizan para determinar el tiempo de exposición de un material para su esterilización, en minutos, a una temperatura de aproximadamente 121°C. Los valores  $F_0$  para esterilizar el producto médico de la invención se seleccionan, según una realización, a una  $F_0$  máxima de aproximadamente 40,0 minutos, una  $F_0$  mínima de aproximadamente 6,1 minutos y un delta máximo de  $T$  ( $T$ =temperatura de esterilización en °C) de 2°C. El ciclo/proceso de esterilización utilizado debe ser reproducible de carga a carga y de esterilizador a esterilizador para garantizar que se proporciona un Nivel de Garantía de Esterilidad (SAL) de  $10^{-6}$  para el producto médico.

La exposición a la radiación es otro método de esterilización utilizado en toda la industria. La radiación gamma es la más común, aunque otras opciones son la radiación infrarroja y ultravioleta y los electrones de alta velocidad. La radiación se utiliza normalmente para la esterilización de componentes/sistemas de un solo uso, pero también puede emplearse para productos farmacéuticos envasados.

El tratamiento con gases también es una alternativa de esterilización. Entre estos gases se encuentran el óxido de etileno, el formaldehído, el glutaraldehído, el óxido de propileno, el peróxido de hidrógeno y el dióxido de cloro. Este método se utiliza más comúnmente para esterilizar salas blancas. La esterilización por filtración es la única opción si los demás procesos no son adecuados para el producto o componente específico. En la filtración, la solución final del medicamento se hace pasar a través de un filtro que se ha producido en condiciones de fabricación asépticas y se ha diseñado con tamaños de poro/química de superficie adecuados que eliminan las bacterias mediante exclusión por tamaño, atrapamiento, atracción electrostática y otras modalidades.

En el contexto de la invención, la composición farmacéutica se proporciona en un recipiente de polímero (plástico) que puede ser un recipiente de polímero flexible, tal como una monobolsa, o un recipiente rígido o semirrígido, tal como un vial o frasco de polímero, incluidos los recipientes de vidrio que se han recubierto con una capa de polímero para evitar el contacto del líquido contenido con el vidrio. Dichos envases están compuestos en su totalidad o en una parte sustancial de materiales plásticos que contienen o están destinados a contener una formulación farmacéutica como la aquí divulgada. En algunas realizaciones de la invención, el recipiente tiene un volumen de llenado de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 1.000 ml. Según una realización de la invención, el producto médico se suministra en una concentración de SGP de aproximadamente 0,8 mmol/l a aproximadamente 2,0 mmol/l en una bolsa polimérica flexible que tiene un volumen de aproximadamente 50ml a aproximadamente 500ml, preferiblemente en un volumen de aproximadamente 50ml a aproximadamente 300ml, como aproximadamente 100ml o aproximadamente 250ml.

Tal como se utilizan en el presente documento, los recipientes "rígidos" o "semirrígidos" que pueden utilizarse en el contexto de la presente invención se refieren a recipientes que no son exprimibles (rígidos) o exprimibles (semirrígidos) y consisten total o parcialmente en un material polimérico que está en contacto con la composición farmacéutica. Los contenedores rígidos pueden fabricarse desde plásticos PET duraderos y ligeros hasta HDPE de alta resistencia. Otras opciones son PC, PETG, PP, LDPE o COP. Pueden tener diversas formas, como frascos o viales.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "recipiente flexible" se refiere a un recipiente o bolsa fabricado con un material flexible, como las bolsas fabricadas con películas de plástico. El término no engloba los envases poliméricos rígidos o semirrígidos. Se desaconseja la utilización de viales de vidrio debido a la posible introducción de iones no deseados de aluminio y otros metales pesados que podrían liberarse en la composición farmacéutica.

Los recipientes o bolsas flexibles de la invención pueden estar hechos de materiales que comprenden, sin limitación, cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE), alcohol vinílico de etileno (EVOH), acetato de etileno-vinilo (EVA) y todos los copolímeros posibles, esencialmente cualquier material sintético adecuado para contener los componentes a administrar. Preferiblemente, un envase flexible según la invención está hecho de un material que no es PVC y/o no contiene DEHP.

Según un aspecto de la invención, la divulgación proporciona un recipiente flexible, preferiblemente un recipiente de una sola cámara para composiciones farmacéuticas según la invención que puede prepararse a partir de cualquiera de las películas o materiales flexibles antes mencionados. Por ejemplo, el recipiente puede tener la forma de una bolsa que tiene un solo tubo de puerto, ya que el producto médico según la invención no está generalmente destinado a la administración directa, sino para su utilización en la composición de una formulación de nutrición parenteral o para su adición a una solución para infusión intravenosa o a una formulación de nutrición parenteral lista para utilizar o premezclada (**Figura 2**). Los recipientes adecuados, incluidas las bolsas blandas, suelen ser estériles, no pirogénicos, de un solo uso y/o listos para utilizar. Por ejemplo, los contenedores Vialflex o Vialflo (Baxter) sin PVC ni DEHP pueden utilizarse para llevar a cabo la presente invención.



La composición farmacéutica según la invención se proporciona para su administración a pacientes que requieren o deben recibir suplementos de fosfato, incluyendo pacientes que reciben nutrición parenteral. Específicamente, el producto médico se proporciona para administrar fosfato a dicho paciente, en el que el paciente es un paciente adulto o un paciente pediátrico. Según otra realización de la invención, el producto médico se proporciona para prevenir y/o tratar la deficiencia de fosfato en un paciente, incluidos los pacientes que reciben nutrición parenteral.

Según otra realización de la invención, la composición farmacéutica es para uso en la composición de formulaciones de nutrición parenteral.

Según otra realización de la invención, la composición farmacéutica se utiliza para la suplementación de solución para inyección intravenosa o de productos de nutrición parenteral listos para utilizar, tales como, por ejemplo, bolsas multicámara que tienen dos, tres, cuatro o más cámaras y que comprenden macronutrientes tales como aminoácidos, hidratos de carbono o lípidos, así como, opcionalmente, electrolitos y/o vitaminas y/o oligoelementos. El producto médico de la invención puede añadirse a la solución para inyección intravenosa o al producto de nutrición parenteral inmediatamente antes de su administración al paciente.

Si no se definen de otro modo en el presente documento, todos los términos utilizados en el contexto de la presente invención deben interpretarse según el entendimiento de un experto en la materia.

### Ejemplos

La invención se describe además mediante los siguientes ejemplos. No pretenden limitar el alcance de la invención, sino que representan realizaciones preferidas y/o determinados aspectos de la invención que se proporcionan para una mayor ilustración de la invención aquí descrita.

#### **Ejemplo 1: Síntesis del glicerofosfato de sodio**

##### (a) Síntesis química

Se proporcionan 26,1 g de fosfato sódico monobásico (por ejemplo de Avantor), incluyendo 3,92 g de agua si se utiliza el monohidrato, a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añaden 4 equivalentes de glicerol, por ejemplo de P&G, (93,4 g o 74,9 ml) y se agita rigurosamente a una temperatura de 20°C a 60°C. A continuación, se añaden 0,0385 equivalentes de  $H_3PO_4$  (85%), por ejemplo de reactivos de CARLO ERBA, correspondientes a 4,43g de  $H_3PO_4$  y 0,67g de agua a una temperatura inferior a 70°C bajo nitrógeno. La mezcla se calienta hasta aproximadamente 135°C a 140°C y luego se destila al vacío. Se deja que la reacción continúe durante al menos 20 horas. Después, se añaden 130,6ml de agua a menos de 100°C y se agita la solución a gran velocidad. Se añaden 34,2ml de hidróxido sódico al 30,5% (p.ej. de Merck), correspondientes a 0,348 equivalentes, durante la agitación. El pH debe estar entre 12 y 13. A continuación, la solución se calienta a una temperatura comprendida entre 95°C y 100°C. La temperatura se mantiene entre 2,5 a 3,5 horas. El rendimiento del SGP es del 80,7% o superior.

##### (b) Cristalización

322,8ml de la mezcla de reacción de (a) que contiene 250g/l de glicerofosfato sódico que se filtró bajo nitrógeno se proporciona en agua y se basifica, si es necesario, con hidróxido sódico acuoso al 33% (p/v) hasta un pH de 12,4. La solución se enfría a 10°C bajo nitrógeno. La temperatura puede estar en un intervalo de 8°C a 12°C. Se añaden lentamente aproximadamente 183mL de etanol a lo largo de 1,5 a 2,5 horas a una temperatura de aproximadamente 10°C, hasta obtener una mezcla de aproximadamente 55% (v/v) de agua en etanol. Tras la siembra (por ejemplo, 0,40 g), la solución se mantiene a aproximadamente 10 °C durante aproximadamente 12 horas, después se filtra y se lava tres veces con aproximadamente 80 ml de etanol al 70%. Los cristales se secan bajo nitrógeno a una temperatura inferior a 25 °C, pero temperaturas de hasta 30 °C no plantean ningún problema. El rendimiento ronda el 85%. El contenido de etanol es inferior a 500 ppm.

La estructura química del SGP, hidratado, puede confirmarse mediante difracción de rayos X o Resonancia Magnética Nuclear (NMR) de protones y carbono-13.

La sustancia farmacéutica SGP (hidratada) se envasa en una bolsa doble de polietileno de baja densidad (LDPE), y la bolsa doble de polietileno se coloca en un bidón de cartón que se sella con abrazaderas metálicas.

##### (c) Composición farmacéutica

El 70% de la cantidad total de WFI necesaria se proporcionó en un tanque de mezcla. Tras alcanzar una temperatura de 40°C se añadió HCl 25% (4,9 ml/l). Después de 10 min de agitación, se añadió SGP a 40°C. A continuación, se añadió WFI hasta Q.S. y la solución se agitó a 40°C durante 30 min. A continuación, el pH se situó en 7,4. Si es necesario, puede ajustarse el pH añadiendo HCl al 0,5%. A continuación, la solución se enfrió a 25°C antes de transferirla a la línea de llenado, donde la solución se introdujo en un recipiente flexible, se sobredosificó y se esterilizó.

**Ejemplo 2: Determinación de alfa-glicerofosfato, beta-glicerofosfato y sustancias relacionadas en productos de nutrición parenteral mediante UPLC/CAD**

Se realizó un estudio para determinar la cantidad de alfa-glicerofosfato, beta-glicerofosfato y la cantidad de sustancias relacionadas en diferentes productos de nutrición parenteral. La cuantificación de las sustancias relacionadas presentes en una solución y de los isómeros alfa- y beta del glicerofosfato sódico ( $\alpha$ - y  $\beta$ -SGP) en la materia prima de glicerofosfato sódico o en productos derivados de la misma y la determinación de la impureza cromatográfica en un patrón de referencia  $\beta$ -SGP se realiza mediante HPLC/CORONA CAD.

En dicho método, el DL- $\alpha$ -glicerofosfato sódico, el  $\beta$ -glicerofosfato sódico, y las sustancias relacionadas con SGP totales se separan utilizando HPLC de gradiente de intercambio iónico en una columna de intercambio aniónico. El SGP y las sustancias relacionadas se retienen en la columna y se separan por interacción iónica diferencial con el relleno de la columna. Los analitos son detectados por el Corona CAD (detector de aerosol cargado) mediante los siguientes pasos: nebulización del eluyente de la columna; evaporación del disolvente del aerosol; carga de las partículas sólidas; monitorización de las partículas cargadas. Para el método es posible utilizar, por ejemplo, sistemas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (por ejemplo, Alliance 2695) o sistemas de cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) (por ejemplo, Waters Acquity) utilizados en modo HPLC; un sistema automático de muestreo e inyección capaz de suministrar 50  $\mu$ l; un horno de columna capaz de trabajar a 30°C; un detector Corona CAD; una columna analítica como una columna de intercambio aniónico Hamilton PRP-X100, tamaño de partícula de 5  $\mu$ m, 250 mm de longitud x 4,6 mm. Canal A: agua purificada; Canal B: 5mM de formiato de amonio como fase móvil 1; Canal C: Tampón de formiato amónico 200 mM, pH 3,70 como fase móvil 2; Canal D: H<sub>2</sub>O/MeOH 50/50. El flujo total es de aproximadamente 1 ml/min, la presión del gas es de 35 psi, la corriente (inicial) es  $\leq 0,4$  pA, el caudal (ml/min) es de aproximadamente 1, la temperatura de la columna es de 30°C. El tiempo de retención relativo de cada pico, incluidos el ácido fosfórico, el alfa- y beta-SGP y los productos relacionados con el SGP, se muestra en la Tabla III.

**Tabla III:** Tiempo de retención relativo de los picos relativos al ácido fosfórico, alfa- y beta-SGP y productos relacionados con el SGP. RRT hace referencia al "tiempo de retención relativo".

Pico	TRR aproximada
Ácido fosfórico	0,8
$\alpha$ -SGP	0,9
$\beta$ -SGP	1,0
DGP-1 (isómero 1 del digliceril fosfato)	1,1
DGP-2 (isómero 2 del digliceril fosfato)	1,3
TGP (isómeros de trigliceril fosfato)	1,6 a 1,8
GDP-1 (Difosfato de glicerilo isómero 1)	2,4
GDP-2 (Difosfato de glicerilo isómero 2)	2,5
TGDP-1 (Trigliceril difosfato isómero 1)	2,7
TGDP-2 (Trigliceril difosfato isómero 2)	2,9
DGTP (Digliceril Trifosfato)	3,6

Según lo anterior, se proporcionó un glicerofosfato de sodio según la invención (**Ejemplo 1**) en una solución al 30% (p/v). El pH se ajustó al pH fisiológico (7,4) utilizando HCl al 30%. La solución se envasó en monobolsas de 100 ml y se esterilizó. Las muestras se analizaron antes y después de la esterilización y después del almacenamiento T3M a 40°C y 5°C. Glycophos® se analizó de la misma manera para su comparación. Los resultados se resumen en la Tabla IV.

**Tabla IV:** Determinación de alfa-glicerofosfato, beta-glicerofosfato y sustancias relacionadas en productos de nutrición parenteral mediante UPLC/CAD.

% de fosfato total	SGP (invención) antes de la esterilización*	SGP (invención) después de la esterilización	SGP (invención) T3M a 5°C/NMT 25% RH	SGP (invención) T3M a 40°C/NMT 25% RH	GLICOFOS
Ácido fosfórico	0,31	0,37	0,78	1,13	1,85
alfa-SGP	39,75	39,41	40,01	39,85	34,55
beta-SGP	48,68	48,03	48,91	48,60	36,24
DGP-1	1,80	1,83	1,49	1,45	4,50
DGP-2	0,91	0,93	0,63	0,67	2,57
GDP-1	3,81	3,74	3,40	3,43	8,32
GDP-2	4,74	4,69	4,80	4,82	11,30
TGDP-1	no detectado	0,04	no detectado	no detectado	no detectado
TGDP-2	no detectado	no detectado	no detectado	no detectado	no detectado
DGTP	no detectado	0,15	no detectado	no detectado	0,67
Suma de alfa-SGP + beta-SGP	88,43	87,44	88,93	88,53	70,80
Suma de la sustancia relacionada con el SGP (sin ácido fosfórico)	11,26	11,38	10,32	10,37	27,36
Relación alfa-SGP/beta- SGP	0,79	0,80	0,82	0,83	1,01
*correspondiente a materia prima/producto farmacéutico					

En consecuencia, se encontró que el contenido de ácido fosfórico, sustancias relacionadas individuales y el total de sustancias relacionadas observadas en el producto médico según la invención es muy bajo, y menor en comparación con el producto de la técnica anterior que se utilizó para la comparación. El estudio también mostró que el contenido de fosfato libre del producto médico aumentó después de la esterilización, pero que después de T3M de almacenamiento a 40°C/NMT 25% HR, no muestra un aumento. Además, en las muestras almacenadas a 5°C el contenido de fosfato libre vuelve a ser inferior al de la muestra conservada a 40°C.

En cuanto a la proporción de alfa-SGP y beta-SGP, se encontró que el producto médico según la invención tiende a comprender más beta-SGP que alfa-SGP. Sin querer atarse a la teoría, esto puede ser el resultado del proceso de producción de SGP descrito anteriormente.

### Ejemplo 3: Determinación del contenido de aluminio

El análisis de determinación de aluminio se realiza mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). La espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) es un tipo de espectrometría de masas muy sensible y capaz de determinar una amplia gama de metales a niveles traza (una parte por billón (ppb) nivel). Se basa en la combinación de un plasma acoplado inductivamente como método de producción de iones con un espectrómetro de masas como método de separación y detección de los iones.

En el ICP, se introduce una solución en un plasma de argón en forma de gotitas de aerosol. El plasma a alta temperatura seca el aerosol y disocia las moléculas, que se descomponen en átomos e iones excitados. Los iones se dirigen al MS. El detector explora rápidamente el rango de masas. En un momento dado, sólo se permitirá el paso de una relación masa-carga a través del espectrómetro de masas desde la entrada hasta la salida. Esto permite separar los iones analizados. Al salir del espectrómetro de masas, el ion choca con un multiplicador de electrones, que sirve de detector. El ICP-MS puede determinar el aluminio frente a una curva de calibración, construida utilizando soluciones estándar del analito. Pueden utilizarse equipos equivalentes. Pueden utilizarse cantidades proporcionalmente mayores o menores que los volúmenes especificados de muestras y reactivos. Las etapas posteriores, como la dilución, pueden ajustarse en consecuencia para obtener concentraciones equivalentes a las especificadas. En caso necesario, el cálculo de los resultados podrá corregirse para tener en cuenta los cambios en los volúmenes.

Los materiales incluyen un diluyente que se prepara a partir de ácido nítrico al 5% y ácido clorhídrico al 2% y añadiendo agua purificada en proporciones adecuadas después de mezclar. Se preparan estándares de calibración de 1,0 ng/ml y 50 ng/ml en diluyente utilizando material estándar de almacén de Al. El diluyente se utiliza como solución en blanco. La solución de control de deriva consiste en 25ng/ml en diluyente utilizando material de control de almacén de Al.

El análisis se realiza con patrones y muestras. El software calculará una regresión lineal utilizando el blanco y los patrones de calibración. La concentración de la muestra será calculada por el software del instrumento, teniendo en cuenta el factor de dilución de la muestra introducido en la secuencia de análisis. La corrección con patrón interno será realizada por el software del instrumento para todas las soluciones. Las soluciones de control de deriva se analizan después de los patrones de calibración, periódicamente durante la serie analítica y al final de la misma. Si la concentración de la solución de ensayo es inferior o igual al QL (límite de cuantificación), los datos se notifican como no superior al QL. Si la concentración de la solución de ensayo es superior al QL, se indica el contenido calculado.

#### **Ejemplo 4: Determinación del fosfato libre**

El fosfato libre es complejo por vanadato de amonio y molibdato de amonio en un complejo fosfato-vanadato-molibdato de color amarillo. La absorbancia de dicho complejo a una longitud de onda de 405 nm es directamente proporcional al contenido de analito. Por ejemplo, para la medición puede utilizarse un espectrofotómetro UV-Visible de Perkin-Elmer Lambda 25 junto con cubetas de 2,5 ml. Para el análisis se utiliza agua purificada (Milli-Q). El heptamolibdato de amonio,  $4H_2O$  puede obtenerse de Merck (Ref. 1.01182), el vanadato de amonio (V) con una pureza  $\geq 99,0\%$  puede obtenerse de Sigma Aldrich (Ref. 398128). Además, se necesita ácido nítrico al 69% (Merck, Ref. 1.01799) y fosfato sódico (Aldrich, Ref.342483).

El reactivo de vanado-molibdato se prepara añadiendo 2 g de heptamolibdato de amonio,  $4H_2O$ , y 0,100 g de vanadato de amonio (V) a 50 ml de agua purificada en un matraz aforado de 100 mL. La solución se mezcla y se mantiene a  $70^\circ C$  durante 30 minutos para disolver completamente los reactivos. La solución se mezcla de nuevo y se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 14 ml de ácido nítrico al 69% al matraz, se mezcla y se enfría a temperatura ambiente. La solución se llena hasta su volumen con agua purificada y se mezcla a fondo. La solución debe prepararse el mismo día de su utilización y no debe almacenarse. La solución en blanco es agua purificada. El blanco se analiza tras la aplicación del proceso de complejación.

Para la solución de calibración de Existencias, se pesan con precisión entre 31,5mg y 38,5mg de fosfato sódico ( $Na_3PO_4$ ) en un matraz aforado de 100ml y se disuelven y diluyen hasta volumen con agua purificada. La solución se mezcla para obtener la solución  $SM_{PO_4}$  a 0,2 mg/ml en contenido de fosfato. La concentración de fosfato en la solución  $SM_{PO_4}$  puede calcularse como sigue:

$$C_{PO_4} \text{ (mg/ml)} = \frac{\text{Peso } Na_3PO_4 \text{ (mg)} \times \text{Peso molecular } PO_4 \text{ (g/mol)} \times \text{Pureza } Na_3PO_4 \text{ (\%)}}{\text{Volumen de dilución (ml)} \times \text{Peso molecular } Na_3PO_4 \text{ (g/mol)} \times 100}$$

en el que el peso molecular de  $PO_4$  es 94,94 g/mol y el peso molecular de  $Na_3PO_4$  es 163,94 g/mol.

La solución de muestra se prepara pesando entre 225 y 275 mg de una muestra de ensayo en un matraz aforado de 25ml. Una vez disuelta la muestra, la solución se diluye hasta su volumen con agua purificada y se mezcla a fondo. A continuación, se analiza la solución de la muestra según el proceso de complejación, que debe llevarse a cabo en el orden en que se han preparado las soluciones de las muestras, respetando los mismos intervalos de tiempo para evitar resultados falsos.

- 5 Dicho proceso de complejación se lleva a cabo combinando 20ml de la solución (Muestra, Blanco o Solución de Calibración según se requiera) y 5ml del reactivo vanado-molibdato. La solución no debe almacenarse, sino procesarse inmediatamente. Las soluciones se dejan reaccionar durante 30 minutos tras la adición del reactivo de vanado-molibdato antes de la medición de la absorbancia.

# REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende glicerofosfato sódico (SGP) en una concentración de aproximadamente 0,5 mmol/ml a aproximadamente 3,0 mmol/ml, en la que

- 5 (a) la cantidad de fosfato libre es inferior a aproximadamente el 10% (p/p) del fosfato total;
- (b) la cantidad de sustancias relacionadas con el SGP es inferior al 15% (p/p) del fosfato total, y las sustancias relacionadas con el SGP en la composición farmacéutica se seleccionan del grupo consistente en sustancias relacionadas con el SGP consistentes en glicerodifosfato (GDP) diglicerofosfato (DGP), triglicerofosfato (TGP), diglicerodifosfato (DGDP), triglicerodifosfato (TGDP), glicerodifosfato cíclico (CGDP) y diglicerotrifosfato (DGTP); y
- 10 (c) la cantidad de aluminio es inferior a 500 ppb;

en el que el término "aproximadamente" indica  $\pm 10\%$  del valor declarado.

2. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que la proporción de glicerofosfato sódico alfa ( $\alpha$ -SGP) y glicerofosfato sódico beta ( $\beta$ -SGP) es de 1:10( $\pm 10\%$ ) a 10:1( $\pm 10\%$ ).

15 3. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que el pH de la composición farmacéutica es de 5,0( $\pm 10\%$ ) a 8,0( $\pm 10\%$ ).

4. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica se suministra en un envase polimérico o en la que la composición farmacéutica se esteriliza térmicamente de forma terminal.

20 5. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es estable a una temperatura de 1( $\pm 10\%$ )°C a 25( $\pm 10\%$ )°C durante al menos 12 meses.

6. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1 para la administración de fosfato a un paciente.

7. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1 para la prevención o el tratamiento de la deficiencia de fosfato en un paciente, preferentemente en el que el paciente es un paciente que recibe nutrición parenteral.

25 8. La composición farmacéutica según cualquiera de las Reivindicación 7, en la que el paciente es un adulto o un paciente pediátrico.

9. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1 para utilización en la composición de una formulación de nutrición parenteral.

10. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1 para añadir a un producto de nutrición parenteral listo para utilizar o a una solución para inyección intravenosa.

30 11. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que la proporción de glicerofosfato sódico alfa ( $\alpha$ -SGP) y glicerofosfato sódico beta ( $\beta$ -SGP) es de 1:5( $\pm 10\%$ ) a 5:1( $\pm 10\%$ ).

12. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que la cantidad de fosfato libre en la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente el 5% (p/p) del fosfato total; en la que el término "aproximadamente" indica  $\pm 10\%$  del valor declarado.

35 13. Un medicamento de glicerofosfato sódico (SGP), en el que

- (a) la cantidad de fosfato libre en el producto farmacéutico no es superior al 5% (p/p) del fosfato total;
- (b) la cantidad de sustancias relacionadas con el SGP en el producto farmacéutico no es superior al 15% (p/p) del fosfato total, y las sustancias relacionadas con el SGP en el producto farmacéutico se seleccionan del grupo consistente en sustancias relacionadas con el SGP consistentes en glicerodifosfato (GDP) diglicerofosfato (DGP), triglicerofosfato (TGP), diglicerodifosfato (DGDP), triglicerodifosfato (TGDP), glicerodifosfato cíclico (CGDP) y diglicerotrifosfato (DGTP); y
- 40 (c) la cantidad de aluminio en el producto farmacéutico no es superior a 500 ppb.

14. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es estable a una temperatura de 1( $\pm 10\%$ )°C a 25( $\pm 10\%$ )°C durante al menos 18 meses, preferiblemente durante al menos 24

45 meses.

15. La composición farmacéutica según la Reivindicación 1 o el producto farmacéutico de glicerofosfato sódico (SGP) según la Reivindicación 13, en los que la cantidad de aluminio es inferior a 400 ppb.

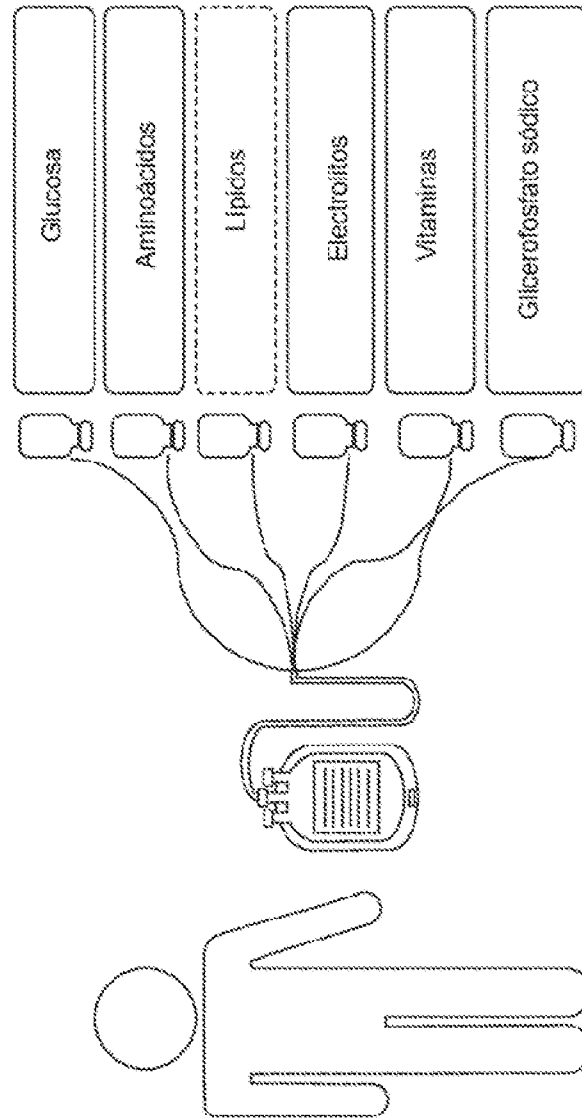


FIG. 1



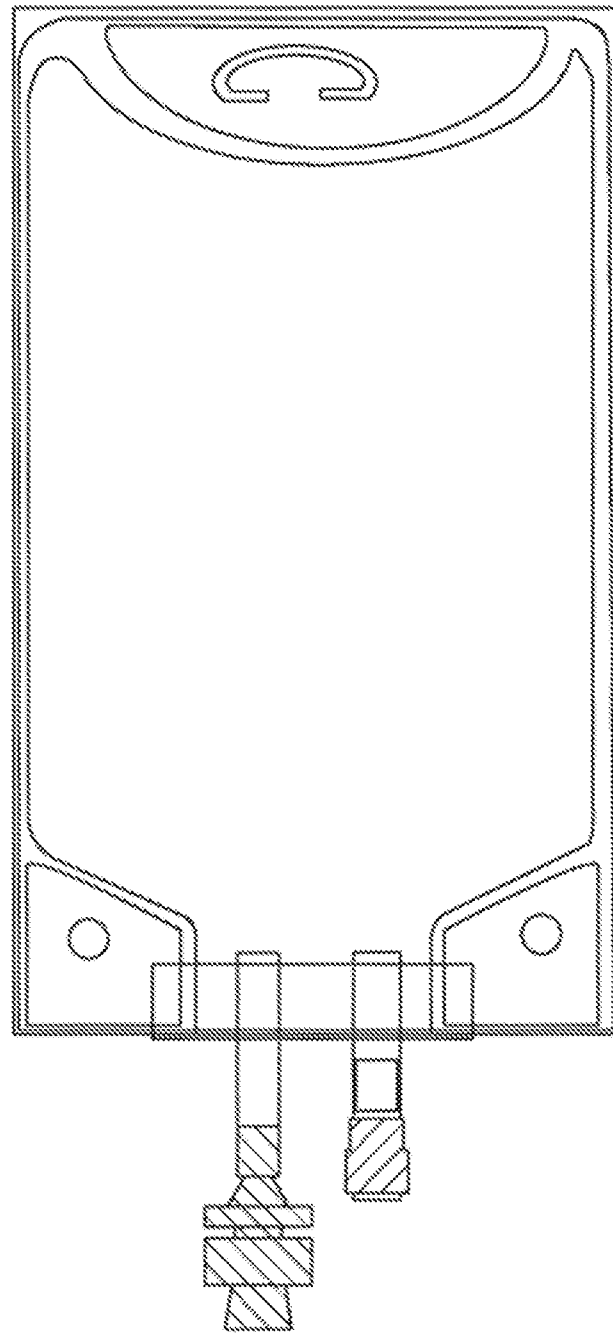


FIG. 2

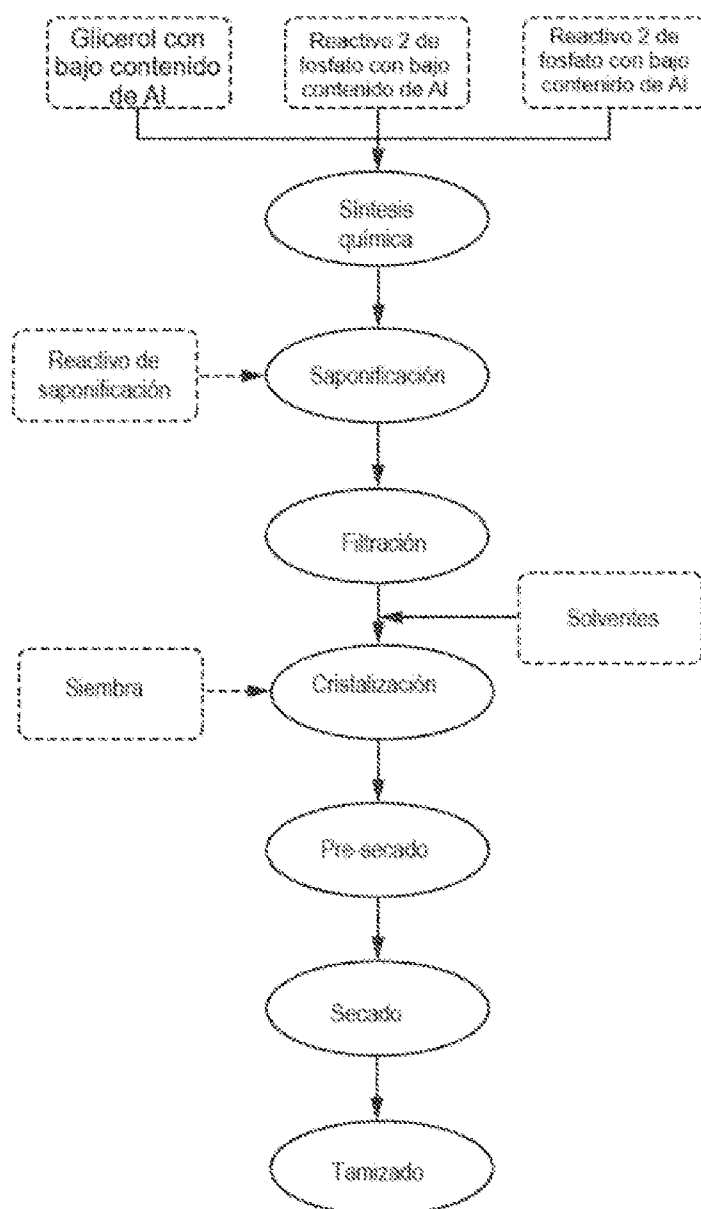
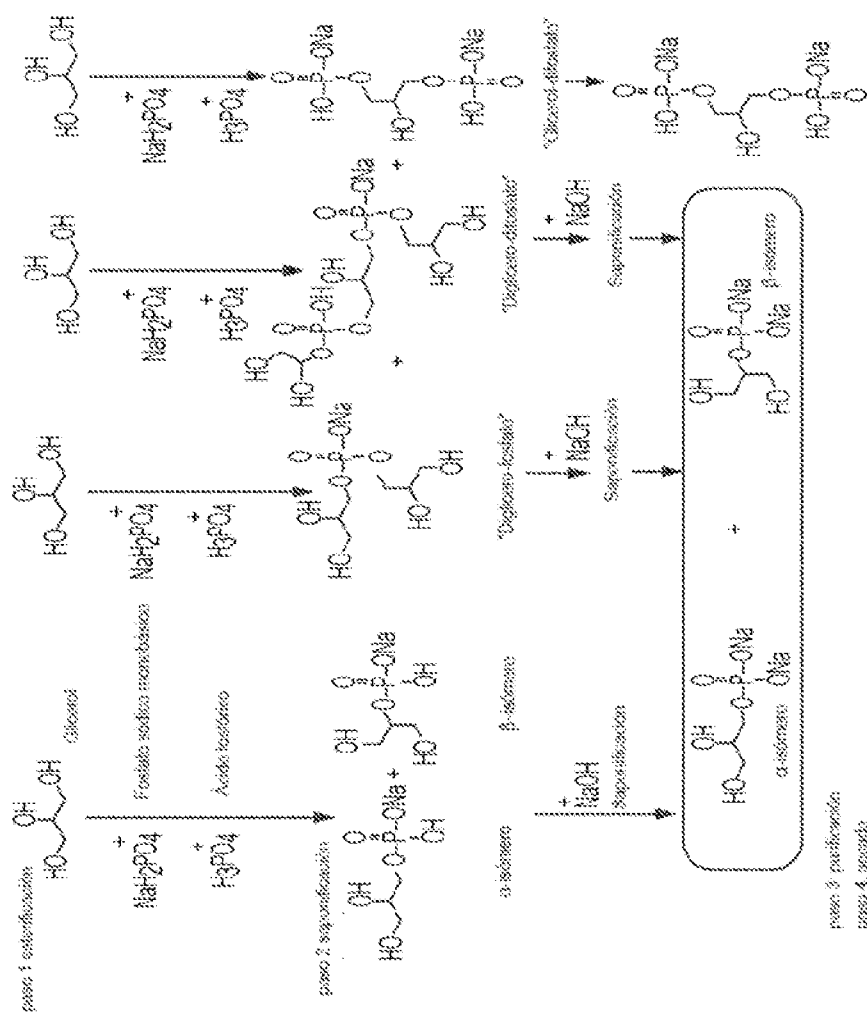


FIG. 3



4  
G  
E

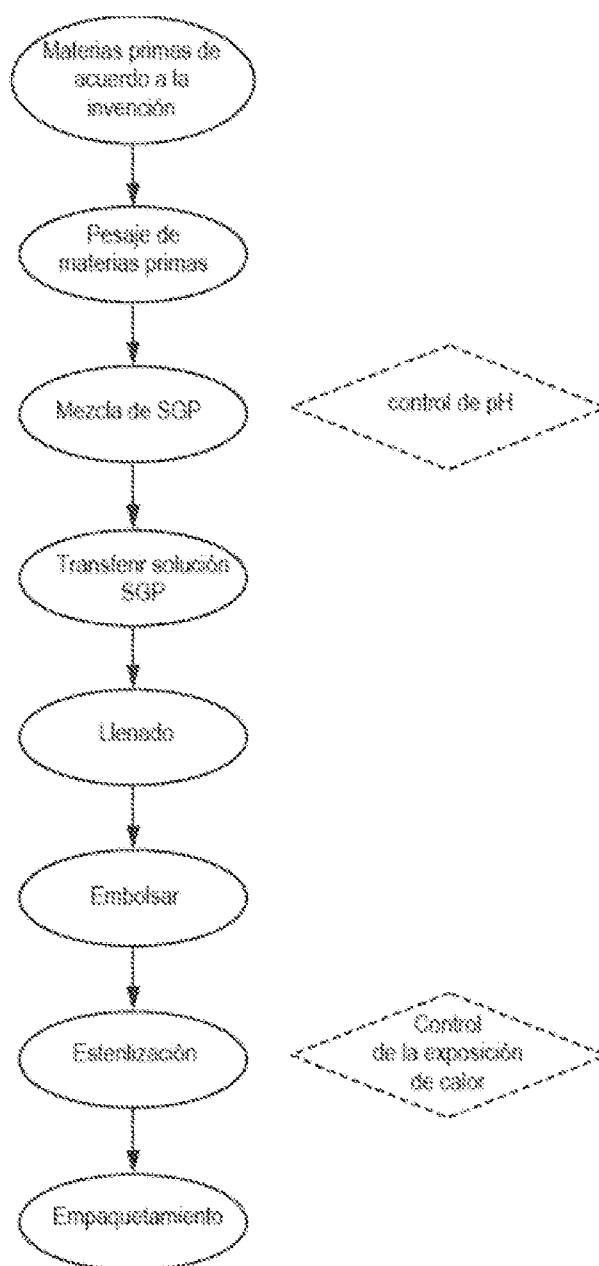


FIG. 5

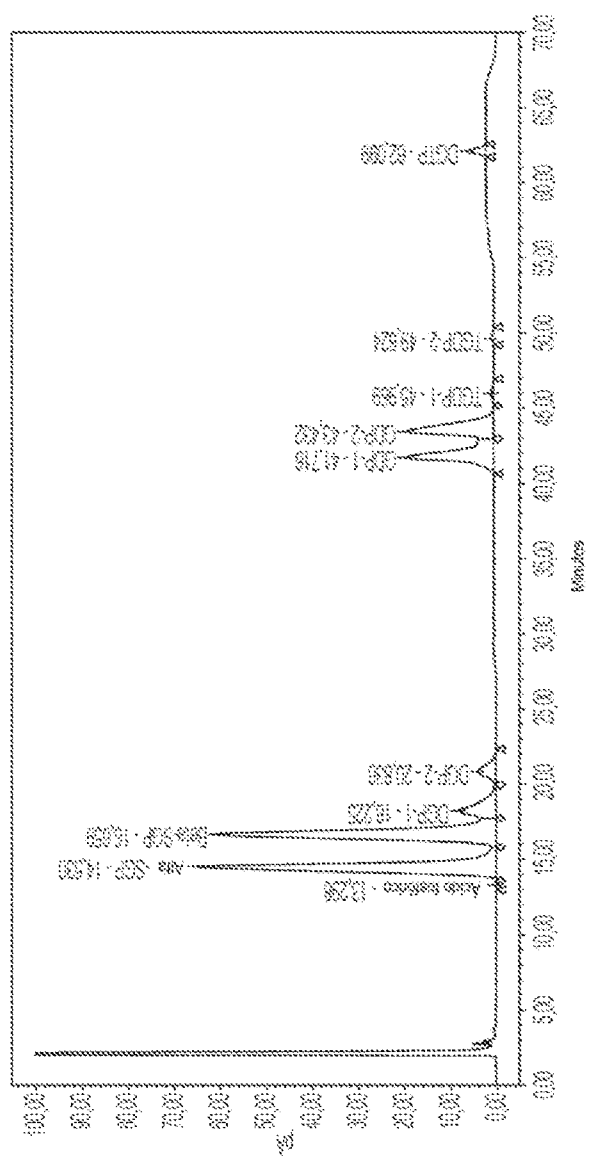


FIG. 6