

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 996 558**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01) A61K 31/51	(2006.01)
A61K 9/19	(2006.01) A61K 31/525	(2006.01)
A61K 47/44	(2007.01) A61K 31/593	(2006.01)
A61K 31/07	(2006.01) A61K 31/714	(2006.01)
A61K 31/122	(2006.01)	
A61K 31/355	(2006.01)	
A61K 31/375	(2006.01)	
A61K 31/4188	(2006.01)	
A61K 31/4415	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2018** **PCT/EP2018/078904**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2019** **WO19081435**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2018** **E 18786369 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2024** **EP 3773467**

54 Título: **Emulsión multivitamínica liofilizada todo en uno para aplicación parenteral**

30 Prioridad:

25.10.2017 EP 17198322

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

12.02.2025

73 Titular/es:

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH
(100.00%)
Else-Kröner-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE

72 Inventor/es:

ASSEGEHEGN, GETACHEW;
BRITO DE LA FUENTE, EDMUNDO;
GALLEGOS-MONTES, CRISPULO y
QUINCHIA BUSTAMANTE, LIDA A.

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 996 558 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).

ES 2 996 558 T3

DESCRIPCIÓN

Emulsión multivitamínica liofilizada todo en uno para aplicación parenteral

5 Campo de la invención

La invención se refiere a preparados multivitamínicos para aplicación parenteral. En particular, la invención se refiere a un producto liofilizado y a una emulsión reconstituida para aplicación parenteral, a métodos para prepararlos y a diversos usos de los mismos.

10

Antecedentes de la invención

Las vitaminas son necesarias para funciones metabólicas específicas. Las vitaminas son nutrientes vitales que el cuerpo humano no puede sintetizar. Por lo tanto, un suministro adecuado de vitaminas es importante, especialmente para pacientes en estados carenciales. Las vitaminas pueden clasificarse según sus características de solubilidad. Pueden ser hidrosolubles o liposolubles.

Las vitaminas liposolubles, como la vitamina A, desempeñan un papel esencial en la diferenciación y el mantenimiento normales de células epiteliales, el desarrollo, la reproducción y una función inmunitaria adecuada. Sin embargo, su función principal está relacionada con la mejora de la visión, como fotorreceptor. Los signos de deficiencia se manifiestan primeramente como ceguera nocturna, seguida de xeroftalmia y ceguera. La vitamina E, por su parte, es un antioxidante soluble en lípidos, y su principal función es proteger los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana celular del daño oxidativo de los radicales libres. La vitamina D es necesaria para mantener los niveles sanguíneos normales de calcio y fósforo, que a su vez son necesarios para la mineralización normal de los huesos, la contracción muscular, la conducción nerviosa y la función celular general en todas las células del cuerpo. Los niños pequeños constituyen una población de riesgo de carencia de vitamina D debido a las necesidades relativamente elevadas de vitamina D provocadas por su alta velocidad de crecimiento esquelético. Sin embargo, los adolescentes y las personas mayores también presentan este riesgo. La función fisiológica más importante de la vitamina K es la regulación de los factores de coagulación. Además, la vitamina K interviene en la síntesis de osteocalcina, un marcador de la formación ósea.

Con respecto a las nueve vitaminas hidrosolubles esenciales, la vitamina C, o ácido ascórbico, es un cofactor en las reacciones de hidroxilación en muchos procesos biosintéticos, así como un antioxidante. También interviene en el metabolismo del colágeno. La manifestación clínica clásica de la carencia de vitamina C es el escorbuto. La tiamina, o vitamina B₁, interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono y en la síntesis de lípidos. Sus necesidades dependen de la ingesta de carbohidratos. La carencia de tiamina puede provocar beriberi con síntomas neurológicos y cardiovasculares. La riboflavina, o vitamina B₂, forma dinucleótidos de flavina y adenina y, por tanto, participa en el metabolismo energético. La necesidad de riboflavina está asociada a la ingesta de proteínas. Las manifestaciones clínicas de deficiencia incluyen hiperemia de las mucosas, estomatitis, dermatitis y anemia. La vitamina B₆ (piridoxina, piridoxal y piridoxamina) interviene en el metabolismo de aminoácidos, prostaglandinas e hidratos de carbono, así como en el desarrollo del sistema inmunitario y la función neurológica. La deficiencia de piridoxina se manifiesta con anemia hipocrómica y síntomas neurológicos. La vitamina B₁₂ es un complejo organometálico y participa en reacciones metabólicas que implican la síntesis de nucleótidos de ADN. Es esencial para la formación normal de la sangre y la función neurológica normal. La niacina, o vitamina B₃, es esencial para la síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, que sirven como cofactores para el transporte de electrones y el metabolismo energético. La deficiencia de niacina provoca pelagra, que implica síntomas cutáneos, gastrointestinales y neurológicos. La vitamina B₅ es precursora de la coenzima A y por tanto interviene en muchas reacciones del metabolismo energético. La biotina, o vitamina B₇, funciona como coenzima en reacciones de carboxilación dependientes del bicarbonato. La deficiencia de biotina puede provocar dermatitis (erupción roja escamosa alrededor de los ojos, la nariz y la boca), conjuntivitis, alopecia y anomalías del sistema nervioso central (como la depresión). La vitamina B₉, o ácido fólico, es necesaria en la biosíntesis de purinas y pirimidinas, en el metabolismo de algunos aminoácidos y en el catabolismo de la histidina.

55

Los sistemas coloidales (p. ej., emulsiones) se han utilizado como medios de transporte para diferentes principios activos farmacéuticos (API), ya que estos sistemas mejoran la solubilidad de moléculas farmacéuticas activas y a menudo minimizan los efectos secundarios. Sin embargo, como estas dispersiones coloidales suelen tener una fase continua acuosa, son susceptibles de contaminación microbiana, hidrólisis, degradación resultante de la esterilización en autoclave, inestabilidad fisicoquímica y eventualmente pérdida de actividad terapéutica.

La liofilización de sistemas coloidales con una fase oleosa sigue siendo un gran reto. El agua se elimina mediante sublimación; sin embargo, la presencia de una fase oleosa plantea varios obstáculos a este transporte durante el proceso de liofilización. Durante la congelación, se produce una tensión mecánica. Por lo tanto, el contacto del agua cristalizada con la superficie de la gotita de aceite puede desestabilizar el sistema, provocando la liberación de los API presentes en la fase dispersa (por ejemplo, la fase oleosa) y por tanto la interrupción de la respuesta farmacológica. En consecuencia, no existen en el mercado emulsiones multivitamínicas liofilizadas.

65

ES 2 996 558 T3

Existen en el mercado productos multivitamínicos para aplicación parenteral. Sin embargo, no existe ningún producto que contenga todas las 13 vitaminas esenciales en las cantidades fisiológicamente necesarias en un solo recipiente (por ejemplo, un solo vial). Algunos productos multivitamínicos no contienen vitamina K. En otros productos, las dosis de vitaminas no son adecuadas. Además, hay productos en los que algunas de las vitaminas están contenidas en un primer compartimento y el resto de las vitaminas están contenidas en un segundo compartimento, y el contenido de los dos compartimentos sólo se mezcla poco antes de la administración.

Existe una necesidad general de preparados multivitamínicos para aplicación parenteral que sean estables, especialmente estables durante el almacenamiento, y cómodos de usar. En particular, existe la necesidad de un producto estable que contenga todas las 13 vitaminas esenciales en las dosis requeridas en un único recipiente.

El documento WO2011/013138 A1 describe preparados multivitamínicos liofilizados. Las formulaciones divulgadas allí comprenden todas las 13 vitaminas que se estabilizan en forma de micelas. El documento WO2011/013138 A1 no divulga emulsiones ni emulsiones liofilizadas que contengan las 13 vitaminas.

Resumen de la invención

Los inventores descubrieron que se puede obtener un producto que contenga las 13 vitaminas esenciales en un único recipiente mediante liofilización de una emulsión. Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona un producto liofilizado, obtenido por liofilización de una emulsión, que comprende en un único recipiente:

15-100 mg de un componente oleoso; y las siguientes vitaminas:

- a) 2970-3630 UI de vitamina A;
- b) 4,5-5,5 µg de vitamina D (preferiblemente vitamina D3);
- c) 8,2-10,0 mg de vitamina E;
- d) 135-165 µg de vitamina K1;
- e) 202-248 mg de vitamina C;
- f) 5,4-6,6 mg de vitamina B1;
- g) 3,24-3,96 mg de vitamina B2;
- h) 5,4-6,6 mg de vitamina B6;
- i) 4,5-5,5 µg de vitamina B12;
- j) 0,54-0,66 mg de vitamina B9;
- k) 13,5-16,5 mg de vitamina B5;
- l) 54-66 µg de vitamina B7 y
- m) 36-44 mg de vitamina B3.

El producto liofilizado de la invención puede reconstituirse fácilmente. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención se proporciona una emulsión reconstituida para aplicación parenteral que comprende en un único recipiente:

15-100 mg de un componente oleoso; al menos 2 ml de agua y las siguientes vitaminas:

- a) 2970-3630 UI de vitamina A;
- b) 4,5-5,5 µg de vitamina D (preferiblemente vitamina D3);
- c) 8,2-10,0 mg de vitamina E;
- d) 135-165 µg de vitamina K1;
- e) 202-248 mg de vitamina C;
- f) 5,4-6,6 mg de vitamina B1;
- g) 3,24-3,96 mg de vitamina B2;
- h) 5,4-6,6 mg de vitamina B6;
- i) 4,5-5,5 µg de vitamina B12;
- j) 0,54-0,66 mg de vitamina B9;
- k) 13,5-16,5 mg de vitamina B5;
- l) 54-66 µg de vitamina B7 y
- m) 36-44 mg de vitamina B3.
- n)

Las dosis de vitaminas en el producto liofilizado de la invención y en la emulsión reconstituida de la invención se ajustan a las recomendaciones actuales de la ASPEN. El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención son estables y fáciles de manipular, transportar y administrar. Además, el producto liofilizado de la invención es estable en el almacenamiento; puede, por ejemplo, almacenarse a 25 ° C durante 52 semanas.

ES 2 996 558 T3

En otros aspectos de la invención se proporcionan métodos para preparar el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención.

- 5 En otros aspectos de la invención se proporciona el uso de una emulsión lipídica como sustrato para la preparación de un producto liofilizado, en el que la emulsión lipídica comprende 0,1-10 % en peso de un componente oleoso, basado en el peso total de la emulsión lipídica.

A continuación se describen otros aspectos de la invención.

- 10 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Protocolo de liofilización para la preparación del producto liofilizado descrito en el ejemplo 1 de la presente solicitud.

- 15 Figura 2: Distribución del tamaño de las gotitas de la emulsión reconstituida descrita en el ejemplo 2 de la presente solicitud.

Descripción detallada de la invención

- 20 "Todo en uno" se utiliza aquí para describir un producto que contiene todas las 13 "vitaminas esenciales" como ingredientes farmacéuticos activos (API) en un único recipiente.

"Producto liofilizado", tal como se utiliza aquí, se refiere a un producto que se obtiene tras la liofilización de una emulsión, preferiblemente tras la liofilización de una emulsión de aceite en agua (o/w).

- 25 " Vitaminas esenciales" se refiere aquí a las vitaminas reconocidas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), la American Medical Association (AMA) y la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N) como vitaminas necesarias para el correcto funcionamiento metabólico del cuerpo humano. Estas vitaminas incluyen la vitamina A, la vitamina D (preferiblemente la vitamina D3), la vitamina E, la vitamina K1, la vitamina C, la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B3, la vitamina B5, la vitamina B6, la vitamina B7, la vitamina B9 y la vitamina B12.

El término "vitaminas liposolubles", tal como se utiliza aquí, se refiere a la vitamina A, la vitamina K1, la vitamina D (preferiblemente la vitamina D3) y vitamina E.

- 35 El término "vitaminas hidrosolubles", tal como se utiliza aquí, se refiere a la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B3, la vitamina B5, la vitamina B6, la vitamina B7, la vitamina B9, la vitamina B12 y la vitamina C.

"Liofilización", tal como se utiliza aquí, se refiere a un proceso de eliminación de agua mediante sublimación.

- 40 "Emulsión completa", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una emulsión lipídica, que se obtiene mezclando una "emulsión base" y una "solución vitamínica hidrosoluble" en una "proporción de mezcla". La emulsión completa comprende un componente oleoso, agua (preferiblemente agua para inyección), todas las vitaminas liposolubles (vitamina A, vitamina K1, vitamina D (preferiblemente vitamina D3) y vitamina E) y todas las vitaminas hidrosolubles (vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B7, vitamina B9, vitamina B12 y vitamina C). Preferiblemente, la emulsión completa comprende además un emulsionante (como fosfolípidos de yema de huevo), un coemulsionante (como oleato sódico) y un lioprotector (como trehalosa). La emulsión completa también puede contener un agente tonificante (como el glicerol). La emulsión completa es la emulsión que se va a liofilizar.

"Emulsión base", tal como se utiliza aquí, se refiere a una emulsión lipídica, que comprende un componente oleoso, agua (preferiblemente agua para inyección), y todas las vitaminas liposolubles (vitamina A, vitamina K1, vitamina D (preferiblemente vitamina D3), y vitamina E). Preferiblemente, la emulsión base comprende además un emulsionante (como fosfolípidos de yema de huevo), un coemulsionante (como oleato sódico) y un lioprotector (como trehalosa). La emulsión base también puede contener un agente tonificante (por ejemplo como glicerol).

- 55 La "solución vitamínica hidrosoluble" (denominada en lo sucesivo WSVS), tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una solución que comprende agua (preferiblemente agua para inyección) y todas las vitaminas hidrosolubles (vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B7, vitamina B9, vitamina B12 y vitamina C).

- 60 La "proporción de mezcla" tal como se utiliza aquí se refiere a la proporción en la que la "emulsión base" y la "solución vitamínica soluble en agua" se mezclan para obtener la "emulsión completa".

- 65 "Emulsión reconstituida", tal como se utiliza aquí, se refiere a un producto que se obtiene tras reconstituir un producto liofilizado, preferiblemente el producto liofilizado de la invención. La emulsión reconstituida de la invención es una emulsión de aceite en agua (o/w).

La expresión "utilización de una emulsión lipídica como sustrato" en el contexto de "utilización de una emulsión lipídica como sustrato para preparar un producto liofilizado" significa que dicha emulsión lipídica es lo que se

liofiliza para preparar dicho producto liofilizado.

Principios activos farmacéuticos (API)

- 5 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden como API todas las 13 vitaminas esenciales, que incluyen la vitamina A, la vitamina D (preferiblemente la vitamina D3), la vitamina E, la vitamina K1, la vitamina C, la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B3, la vitamina B5, la vitamina B6, la vitamina B7, la vitamina B9 y la vitamina B12.
- 10 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 2970-3630 UI, preferiblemente 3135-3465 UI, más preferiblemente 3300 UI de vitamina A. La vitamina A puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina A puede usarse en forma de retinol, ésteres de retinilo, palmitato de retinilo, acetato de retinilo u otros derivados de la vitamina A. Con particular preferencia, la vitamina A se utiliza en forma de palmitato de retinilo.
- 15 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 4,5-5,5 µg, preferiblemente 4,8-5,3 µg, más preferiblemente 5,0 µg de vitamina D (preferiblemente vitamina D3). El término "vitamina D" utilizado en el presente documento se refiere a la "vitamina D2" (ergocalciferol) y/o a la "vitamina D3" (colecalfiferol). Preferiblemente, se utiliza vitamina D3. La vitamina D3 puede utilizarse en forma de colecalfiferol o derivados del mismo. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina D3 indicadas en el presente documento se refieren al colecalfiferol. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina D3 se utiliza en una forma distinta al colecalfiferol, las cantidades deben adaptarse (en función del peso molecular). Es particularmente preferible que la vitamina D3 se utilice en forma de colecalfiferol.
- 20 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 8,2-10,0 mg, preferiblemente 8,6-9,6 mg, más preferiblemente 9,1 mg de vitamina E. La vitamina E puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina E puede usarse en forma de α-DL-tocoferol, acetato de α-DL-tocoferol, α-D-tocoferol u otros derivados de la vitamina E. Si no se especifica lo contrario, las cantidades aquí indicadas de vitamina E se refieren a α-DL-tocoferol. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina E se utiliza en una forma distinta al α-DL-tocoferol, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina E en forma de α-DL-tocoferol.
- 25 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 135-165 µg, preferiblemente 143-158 µg, más preferiblemente 150 µg de vitamina K1. La vitamina K1 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina K1 puede utilizarse en forma de fitomenadiona u otros derivados de la vitamina K1. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina K1 indicadas en el presente documento se refieren a la fitomenadiona. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina K1 se utiliza en una forma distinta a la fitomenadiona, las cantidades deben adaptarse (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina K1 en forma de fitomenadiona.
- 30 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 202-248 mg, preferiblemente 214-236 mg, más preferiblemente 225 mg de vitamina C. La vitamina C puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina C puede utilizarse en forma de ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato magnésico, ascorbato ferroso u otros derivados de la vitamina C. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina C indicadas en el presente documento se refieren al ascorbato sódico. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina C se utiliza en una forma distinta del ascorbato sódico, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina C en forma de ascorbato sódico.
- 35 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 5,4-6,6 mg, preferiblemente 5,7-6,3 mg, más preferiblemente 6 mg de vitamina B1. La vitamina B1 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B1 puede utilizarse en forma de tiamina, clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina, difosfato de tiamina, tetrahidrato de cocarboxilasa u otros derivados de la vitamina B1. Si no se especifica lo contrario, las cantidades indicadas en el presente documento para la vitamina B1 se refieren a la tiamina. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina B1 se utiliza en una forma distinta de la tiamina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera especialmente preferible, la vitamina B1 se utiliza en forma de clorhidrato de tiamina.
- 40 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 3,24-3,96 mg, preferiblemente 3,4-3,8 mg, más preferiblemente 3,6 mg de vitamina B2. La vitamina B2 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B2 puede utilizarse en forma de riboflavina, fosfatos de riboflavina, sal sódica de fosfato de riboflavina, sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina, mononucleótido de flavina u otros derivados de la vitamina B2. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B2 indicadas en el presente documento se refieren a la riboflavina. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B2 se utiliza en una forma distinta de la riboflavina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera particularmente preferible, la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina).
- 45 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 3,24-3,96 mg, preferiblemente 3,4-3,8 mg, más preferiblemente 3,6 mg de vitamina B2. La vitamina B2 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B2 puede utilizarse en forma de riboflavina, fosfatos de riboflavina, sal sódica de fosfato de riboflavina, sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina, mononucleótido de flavina u otros derivados de la vitamina B2. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B2 indicadas en el presente documento se refieren a la riboflavina. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B2 se utiliza en una forma distinta de la riboflavina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera particularmente preferible, la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina).
- 50 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 3,24-3,96 mg, preferiblemente 3,4-3,8 mg, más preferiblemente 3,6 mg de vitamina B2. La vitamina B2 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B2 puede utilizarse en forma de riboflavina, fosfatos de riboflavina, sal sódica de fosfato de riboflavina, sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina, mononucleótido de flavina u otros derivados de la vitamina B2. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B2 indicadas en el presente documento se refieren a la riboflavina. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B2 se utiliza en una forma distinta de la riboflavina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera particularmente preferible, la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina).
- 55 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 3,24-3,96 mg, preferiblemente 3,4-3,8 mg, más preferiblemente 3,6 mg de vitamina B2. La vitamina B2 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B2 puede utilizarse en forma de riboflavina, fosfatos de riboflavina, sal sódica de fosfato de riboflavina, sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina, mononucleótido de flavina u otros derivados de la vitamina B2. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B2 indicadas en el presente documento se refieren a la riboflavina. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B2 se utiliza en una forma distinta de la riboflavina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera particularmente preferible, la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina).
- 60 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 3,24-3,96 mg, preferiblemente 3,4-3,8 mg, más preferiblemente 3,6 mg de vitamina B2. La vitamina B2 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B2 puede utilizarse en forma de riboflavina, fosfatos de riboflavina, sal sódica de fosfato de riboflavina, sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina, mononucleótido de flavina u otros derivados de la vitamina B2. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B2 indicadas en el presente documento se refieren a la riboflavina. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B2 se utiliza en una forma distinta de la riboflavina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera particularmente preferible, la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina).
- 65 El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 3,24-3,96 mg, preferiblemente 3,4-3,8 mg, más preferiblemente 3,6 mg de vitamina B2. La vitamina B2 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B2 puede utilizarse en forma de riboflavina, fosfatos de riboflavina, sal sódica de fosfato de riboflavina, sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina, mononucleótido de flavina u otros derivados de la vitamina B2. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B2 indicadas en el presente documento se refieren a la riboflavina. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B2 se utiliza en una forma distinta de la riboflavina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). De manera particularmente preferible, la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidrato de fosfato de riboflavina).

ES 2 996 558 T3

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 36-44 mg, preferiblemente 38-42 mg, más preferiblemente 40 mg de vitamina B3. La vitamina B3 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B3 puede utilizarse en forma de niacina (ácido nicotínico), niacinamida (nicotinamida), nicotinato, ácido nicotínico clorhidrato u otros derivados de la vitamina B3. Si no se especifica lo contrario, las cantidades aquí indicadas de vitamina B3 se refieren a niacina. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina B3 se utiliza en una forma distinta de la niacina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina B3 en forma de niacina.

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 13,5-16,5 mg, preferiblemente 14-16 mg, más preferiblemente 15 mg de vitamina B5. La vitamina B5 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B5 puede utilizarse en forma de ácido pantoténico, dexpantenol, pantotenato sódico, pantotenato cálcico, pantotenato de zinc u otros derivados de la vitamina B5. Si no se especifica lo contrario, las cantidades aquí indicadas de vitamina B5 se refieren al ácido pantoténico. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B5 se utiliza en una forma distinta al ácido pantoténico, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina B5 en forma de dexpantenol.

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 5,4-6,6 mg, preferiblemente 5,7-6,3 mg, más preferiblemente 6 mg de vitamina B6. La vitamina B6 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B6 puede utilizarse en forma de piridoxina, clorhidrato de piridoxina, piridoxal, piridoxamina u otros derivados de la vitamina B6. Si no se especifica lo contrario, las cantidades aquí indicadas de vitamina B6 se refieren a la piridoxina. Una persona experta en la materia sabe que cuando la vitamina B6 se utiliza en una forma distinta de la piridoxina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina B6 en forma de clorhidrato de piridoxina.

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 54-66 µg, preferiblemente 57-63 µg, más preferiblemente 60 µg de vitamina B7. La vitamina B7 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B7 puede utilizarse en forma de biotina o derivados de la misma. Si no se especifica lo contrario, las cantidades indicadas aquí para la vitamina B7 se refieren a la biotina. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina B7 se utiliza en una forma distinta de la biotina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina B7 en forma de biotina.

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 0,54-0,66 mg, preferiblemente 0,57-0,63 mg, más preferiblemente 0,60 mg de vitamina B9. La vitamina B9 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B9 puede utilizarse en forma de folato, ácido fólico, sal potásica de ácido fólico u otros derivados de la vitamina B9. Si no se especifica lo contrario, las cantidades aquí indicadas de vitamina B9 se refieren al ácido fólico. Un experto en la materia es consciente de que cuando la vitamina B9 se utiliza en una forma distinta del ácido fólico, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina B9 en forma de ácido fólico.

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden en un solo recipiente 4,5-5,5 µg, preferiblemente 4,8-5,3 µg, más preferiblemente 5 µg de vitamina B12. La vitamina B12 puede utilizarse en diferentes formas. Por ejemplo, la vitamina B12 puede utilizarse en forma de cianocobalamina, metilcobalamina, adenosilcobalamina u otros derivados de la vitamina B12. Si no se especifica lo contrario, las cantidades de vitamina B12 indicadas en el presente documento se refieren a la cianocobalamina. Un experto en la materia sabe que cuando la vitamina B12 se utiliza en una forma distinta de la cianocobalamina, es necesario adaptar las cantidades (en función del peso molecular). Es particularmente preferible utilizar la vitamina B12 en forma de cianocobalamina.

En realizaciones particularmente preferidas, la vitamina A se utiliza en forma de palmitato de retinilo; la vitamina D (preferiblemente vitamina D3) se utiliza en forma de colecalciferol; la vitamina E se utiliza en forma de alfa-DL-tocoferol; la vitamina K1 se utiliza en forma de fitomenadiona; la vitamina C se utiliza en forma de ascorbato sódico; la vitamina B1 se utiliza en forma de clorhidrato de tiamina; la vitamina B2 se utiliza en forma de sal sódica de fosfato de riboflavina (preferiblemente sal sódica dihidratada de fosfato de riboflavina); la vitamina B6 se utiliza en forma de clorhidrato de piridoxina; la vitamina B12 se utiliza en forma de cianocobalamina; la vitamina B9 se utiliza en forma de ácido fólico; la vitamina B5 se utiliza en forma de dexpantenol; la vitamina B7 se utiliza en forma de biotina; y la vitamina B3 se utiliza en forma de niacina.

Estas formas vitamínicas particularmente preferidas son especialmente adecuadas (también en combinación entre sí) para la liofilización, la reconstitución y la administración.

Excipientes

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden un componente oleoso como excipiente. El componente oleoso sirve como disolvente para las vitaminas liposolubles. Opcionalmente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden

ES 2 996 558 T3

otros excipientes, que incluyen, por ejemplo un agente tonificante, un emulsionante, un coemulsionante y/o un lioprotector. La emulsión reconstituida de la invención comprende agua como excipiente. El agua sirve como disolvente para las vitaminas hidrosolubles y, si están presentes, los excipientes. Opcionalmente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además una base y/o un ácido, que pueden utilizarse para ajustar el pH.

En realizaciones preferidas, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden un emulsionante, un coemulsionante y un lioprotector.

En otras realizaciones preferidas, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden un agente de tonicidad, un emulsionante, un coemulsionante y un lioprotector.

Los excipientes particularmente preferidos aquí mencionados (por ejemplo, aceite de soja, fosfolípidos de yema de huevo, ácido oleico u oleato sódico, trehalosa, con o sin glicerol) son particularmente adecuados (también en combinación entre sí) para la liofilización, la reconstitución y la administración.

Componente oleico

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden un componente oleico. Los expertos en la materia conocen los aceites adecuados. Preferiblemente, el componente oleoso comprende aceite de soja, aceite de oliva, aceite de pescado, extracto de aceite de pescado, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de palmiste, aceite de colza, triglicéridos de cadena media (TCM), o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el componente oleoso comprende aceite de soja, aceite de oliva, aceite de pescado, aceite de girasol, TCM, o mezclas de los mismos. De forma particularmente preferible, el componente oleoso comprende aceite de soja.

La cantidad del componente oleoso en el producto liofilizado de la invención y en la emulsión reconstituida de la invención en un solo recipiente es, por ejemplo, 15-100 mg, preferiblemente 30-80 mg, más preferiblemente 40-60 mg.

Agente tonificante

Opcionalmente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un agente tonificante. Los agentes tonificantes adecuados son conocidos por los expertos en la materia.

Son agentes tonificantes preferidos glicerol, propilenglicol, sorbitol, manitol, dextrosa, lactosa o cloruro de sodio. Los agentes tonificantes más preferidos son el glicerol, el propilenglicol o el cloruro sódico. Un agente tonificante especialmente preferido es glicerol.

Por ejemplo, la cantidad de agente tonificante en el producto liofilizado de la invención y en la emulsión reconstituida de la invención en un solo recipiente es de 0-180 mg, preferiblemente de 0-150 mg, más preferiblemente de 0-130 mg.

Si está presente, la cantidad de agente tonificante en el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención en un solo recipiente es, por ejemplo, de 10-180 mg, preferiblemente de 50-150 mg, más preferiblemente de 90-130 mg.

Emulsionante

Preferiblemente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un emulsionante. Los emulsionantes adecuados son conocidos por los expertos en la materia.

Los emulsionantes preferidos son fosfolípidos. Los emulsionantes más preferidos son los fosfolípidos de yema de huevo o fosfolípidos de soja. Se da especial preferencia a los fosfolípidos de yema de huevo.

Los fosfolípidos de yema de huevo están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo el nombre comercial PL 90 o Lipoid E80. Los fosfolípidos de soja están disponibles comercialmente, por ejemplo bajo el nombre comercial Epikurin™170.

Si está presente, la cantidad del emulsionante en el producto liofilizado de la invención y en la emulsión reconstituida de la invención en un solo recipiente es, por ejemplo, 10-120 mg, preferiblemente 20-100 mg, más preferiblemente 40-80 mg.

Coemulsionante

Preferiblemente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un coemulsionante. Los coemulsionantes adecuados son conocidos por un experto en la materia.

ES 2 996 558 T3

Son coemulsionantes preferidos ácidos grasos o sales de ácidos grasos. Los coemulsionantes más preferidos son sales de ácidos grasos. Se da especial preferencia al ácido oleico o al oleato sódico. Se da una preferencia muy particular al oleato sódico.

- 5 Si está presente, la cantidad de coemulsionante en el producto liofilizado de la invención y en la emulsión reconstituida de la invención en un solo recipiente es, por ejemplo, de 0,5-4,0 mg, preferiblemente de 1,0-2,0 mg, más preferiblemente de 1,2-1,8 mg.

Lioprotector

- 10 Preferiblemente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un lioprotector. Los expertos en la materia conocen lioprotectores adecuados.

- 15 Los lioprotectores preferidos son azúcares. Los lioprotectores más preferidos son monosacaridos o disacáridos. Los lioprotectores aún más preferidos son la trehalosa, el manitol, la sacarosa, la lactosa, la maltosa o la glucosa. Un lioprotector particularmente preferido es la trehalosa.

- 20 Si está presente, la cantidad de lioprotector en el producto liofilizado de la invención y en la emulsión reconstituida de la invención en un solo recipiente es, por ejemplo, 150-1000 mg, preferiblemente 300-800 mg, más preferiblemente 400-600 mg.

Agua

- 25 El producto liofilizado de la invención puede contener agua. Se da especial preferencia al agua para inyección (WFI).

- 30 Si está presente, la cantidad de agua en el producto liofilizado de la invención es, por ejemplo, inferior al 5 % en peso, preferiblemente inferior al 3 % en peso, más preferiblemente inferior al 2 % en peso, incluso más preferiblemente inferior al 1,5 % en peso, particularmente preferible menos del 1 % en peso, basado en el peso total del producto liofilizado.

La emulsión reconstituida de la invención comprende agua. Se da especial preferencia al agua para inyección (WFI).

- 35 La cantidad de agua en la emulsión reconstituida de la invención es de al menos 2 ml, preferiblemente al menos 3 ml, más preferiblemente al menos 5 ml, aún más preferiblemente al menos 9 ml, aún más preferiblemente al menos 10 ml.

- 40 La cantidad de agua en la emulsión reconstituida de la invención es, por ejemplo, de 2-20 ml, preferiblemente de 3-18 ml, más preferiblemente de 5-15 ml, aún más preferiblemente de 8-12 ml, aún más preferiblemente de 9-11 ml, particularmente preferiblemente de 10 ml.

Ajuste del pH

- 45 Opcionalmente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además una base, tal como hidróxido sódico (NaOH). Una base, tal como hidróxido sódico puede por ejemplo usarse para ajustar el pH.

- 50 Opcionalmente, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un ácido, tal como ácido clorhídrico (HCl). Un ácido como el ácido clorhídrico puede, por ejemplo, utilizarse para ajustar el pH.

Recipiente

- 55 El producto liofilizado de la invención comprende en un solo recipiente: un componente oleoso, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K1, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3.

- 60 Si el producto liofilizado de la invención comprende otros componentes (como los aquí mencionados), estos componentes adicionales se encuentran en el mismo recipiente que el componente oleoso y las vitaminas.

- 65 Para dar algunos ejemplos: Si el producto liofilizado de la invención comprende además un agente tonificante, el agente tonificante está comprendido en el mismo recipiente que el componente oleoso y las vitaminas. Si el producto liofilizado de la invención comprende además un emulsionante, el emulsionante se encuentra en el mismo recipiente que el componente oleoso y las vitaminas. Si el producto liofilizado de la invención comprende además un coemulsionante, el coemulsionante está incluido en el mismo recipiente que el componente oleoso y las vitaminas. Si el producto liofilizado de la invención comprende además un lioprotector, el lioprotector está incluido en el mismo recipiente que el componente oleoso y las vitaminas.

ES 2 996 558 T3

La emulsión reconstituida de la invención comprende en un solo recipiente: un componente oleoso, agua, vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K1, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3.

- 5 Si la emulsión reconstituida de la invención comprende otros componentes (como los aquí mencionados), estos otros componentes se incluyen en el mismo recipiente que el componente oleoso, el agua y las vitaminas.

10 Veamos algunos ejemplos: Si la emulsión reconstituida de la invención comprende además un agente tonificante, el agente tonificante está comprendido en el mismo recipiente que el componente oleoso, el agua y las vitaminas. Si la emulsión reconstituida de la invención comprende además un emulsionante, el emulsionante se encuentra en el mismo recipiente que el componente oleoso, el agua y las vitaminas. Si la emulsión reconstituida de la invención comprende además un coemulsionante, el coemulsionante se incluye en el mismo recipiente que el componente oleoso, el agua y las vitaminas. Si la emulsión reconstituida de la invención comprende además un lioprotector, el lioprotector se incluye en el mismo recipiente que el componente oleoso, el agua y las vitaminas.

Los recipientes preferidos son viales, botellas o ampollas. Son recipientes más preferidos viales o botellas. Aún más preferidos como recipientes, son los viales. También se prefieren aún más las botellas como recipientes.

- 20 Se da especial preferencia a los recipientes de vidrio. Por consiguiente, los recipientes preferidos son viales de vidrio, botellas de vidrio o ampollas de vidrio. Son recipientes más preferidos los viales de vidrio o las botellas de vidrio. Aún más preferidos como recipientes son los viales de vidrio. También se prefieren aún más como recipientes las botellas de vidrio.

- 25 Típicamente, el contenedor tiene un volumen de 5-20 ml, preferiblemente 5-15 ml, más preferiblemente 8-15 ml, incluso más preferiblemente 8-12 ml, particularmente preferible 10 ml. Se da especial preferencia a los viales de vidrio de 10 ml (es decir, viales de vidrio que tengan un volumen de 10 ml) o botellas de vidrio de 10 ml (es decir, botellas de vidrio con un volumen de 10 ml). Se da preferencia muy particular a viales de vidrio de 10 ml.

- 30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un recipiente que comprende un producto liofilizado como se define en el presente documento. En una realización preferida se proporciona un recipiente de vidrio que comprende un producto liofilizado como se define en el presente documento. En una realización particularmente preferida se proporciona un vial de vidrio que comprende un producto liofilizado como se define en el presente documento. En otra realización particularmente preferida se proporciona una botella de vidrio que comprende un producto liofilizado como se define en el presente documento.

- 40 En otro aspecto de la invención, se proporciona un recipiente que comprende una emulsión reconstituida como se define en el presente documento. En una realización preferida, se proporciona un recipiente de vidrio que comprende una emulsión reconstituida tal como se define en el presente documento. En una realización particularmente preferida se proporciona un vial de vidrio que comprende una emulsión reconstituida como se define en el presente documento. En otra realización particularmente preferida se proporciona una botella de vidrio que contiene una emulsión reconstituida tal como se define en el presente documento.

45 Preparación

En un aspecto de la invención se proporciona un método para preparar un producto liofilizado como se define en el presente documento, que comprende:

- 50 a1) preparar una solución vitamínica hidrosoluble (WSVS) que comprenda agua, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3;
a2) esterilizar la solución vitamínica hidrosoluble preparada en la etapa a1) para obtener una solución vitamínica hidrosoluble esterilizada;
55 a3) preparar una emulsión base que comprenda el componente oleoso, vitamina A, vitamina D (preferiblemente vitamina D3), vitamina E y vitamina K1;
a4) esterilizar la emulsión base preparada en la etapa a3) para obtener una emulsión base esterilizada;
a5) combinar la solución vitamínica hidrosoluble esterilizada obtenida en la etapa a2) y la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) para obtener una emulsión completa;
60 a6) liofilizar la emulsión completa obtenida en la etapa a5) para obtener el producto liofilizado.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método para preparar una emulsión reconstituida como se define en el presente documento, método que comprende:

- 65 a1) preparar una solución vitamínica hidrosoluble (WSVS) que comprenda agua, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3;
a2) esterilizar la solución vitamínica hidrosoluble preparada en la etapa a1) para obtener una solución vitamínica hidrosoluble esterilizada;
a3) preparar una emulsión base que comprenda el componente oleoso, vitamina A, vitamina D (preferiblemente vitamina D3), vitamina E, y vitamina K1;

ES 2 996 558 T3

- a4) esterilizar la emulsión base preparada en la etapa a3) para obtener una emulsión base esterilizada;
- a5) combinar la solución vitamínica hidrosoluble esterilizada obtenida en la etapa a2) y la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) para obtener una emulsión completa;
- a6) liofilizar la emulsión completa obtenida en la etapa a5) para obtener un producto liofilizado;
- 5 a7) añadir agua al producto liofilizado obtenido en la etapa a6) para obtener la emulsión reconstituida.

Según la etapa a1) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a1) del método para preparar una emulsión reconstituida, se prepara una solución vitamínica soluble en agua (denominada en lo sucesivo WSVS) que comprende agua, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, 10 vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3.

De manera particularmente preferible, se utiliza agua para inyección (WFI) para preparar la solución vitamínica hidrosoluble de la etapa a1).

15 Las cantidades de los componentes de la solución vitamínica soluble en agua de la etapa a1) se eligen de manera que se obtenga el producto liofilizado que se va a preparar o la emulsión reconstituida que se va a preparar.

20 Típicamente, las cantidades de los componentes de la solución vitamínica soluble en agua de la etapa a1) dependen de la proporción en la que la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) y la solución vitamínica soluble en agua esterilizada obtenida en la etapa a2) se mezclan para obtener la emulsión completa de la etapa a5), en lo sucesivo denominada proporción de mezcla.

25 Típicamente, la proporción de todas las vitaminas hidrosolubles entre sí en la solución vitamínica hidrosoluble de la etapa a1) corresponde a la proporción de todas las vitaminas hidrosolubles entre sí en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida a preparar.

El WSVS puede tener, en algunas realizaciones, una composición como la indicada en la Tabla 1.

Tabla 1:

Materia prima	Concentración en [% en peso]
Vitamina B1 en forma de clorhidrato de tiamina	0.57-0.69
Vitamina B2 en forma de fosfato de riboflavina sal sódica dihidratada	0.34-0.41
Vitamina B3 en forma de niacina	2.88-3.52
Vitamina B5 en forma de dexpantenol	1.03-1.26
Vitamina B6 en forma de clorhidrato de piridoxina	0.53-0.64
Vitamina B7 en forma de biotina	0.0043-0.0053
Vitamina B9 en forma de ácido fólico	0,047-0,057
Vitamina B12 en forma de cianocobalamina	0.00038-0.00046
Vitamina C en forma de ascorbato de sodio	16.41-20.06
Agua para inyección	hasta 100

- 5 Preferiblemente, la solución vitamínica soluble en agua preparada según la etapa a1) tiene un pH de 4,0-7,0, más preferiblemente 4,5-6,5, particularmente preferible 5,0-6,0.

- 10 También preferiblemente, la solución vitamínica soluble en agua preparada según la etapa a1) tiene un pH de 6,0-8,0, más preferiblemente 6,0-7,5, particularmente preferible 6,0-7,0, también particularmente preferible 7,0-7,5.

- 15 Preferiblemente, la solución vitamínica soluble en agua de la etapa a1) se prepara añadiendo vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3 al agua.

- Más preferiblemente, se añaden vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3 al agua; a continuación, se añade vitamina C; y por último, se añade vitamina B12. Aún más preferiblemente, la vitamina B1, la vitamina B2, la vitamina B6, la vitamina B9, la vitamina B5, la vitamina B7 y la vitamina B3 se añaden al agua a una temperatura de 20-60 °C, preferiblemente de 30-50 °C, particularmente preferible de 40-45 °C; se deja que la mezcla resultante se vuelva homogénea, por ejemplo agitando; después se añade vitamina C; se deja que la mezcla resultante alcance una temperatura de 10-20 °C, particularmente preferible 10-15 °C, por ejemplo agitando; y después se añade la vitamina B12.

- 25 La solución vitamínica soluble en agua de la etapa a1) puede prepararse en cualquier escala, por ejemplo, una escala de 100 ml, una escala de 1 litro, una escala de 10 litros o una escala de 100 litros. Por ejemplo, la WSVS puede prepararse en una escala de 1 a 5 litros, por ejemplo de 1 a 3 litros. Para dar otro ejemplo, el WSVS puede prepararse en una escala 10-100 litros, por ejemplo una escala de 30-50 litros. Para dar otro ejemplo, el WSVS puede prepararse a escala de 100 a 500 litros, por ejemplo, de 100 a 200 litros.

- 30 Según la etapa a2) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a2) del método para preparar una emulsión reconstituida, la solución vitamínica hidrosoluble preparada en la etapa a1) se esteriliza para obtener una solución vitamínica hidrosoluble esterilizada.

- 35 Preferiblemente, la solución vitamínica hidrosoluble preparada en la etapa a1) se esteriliza por filtración estéril. La filtración estéril puede, por ejemplo, llevarse a cabo utilizando filtros con tamaños de poro de 0,04-0,45 µm, preferiblemente 0,1-0,3 µm, más preferiblemente 0,1-0,2 µm, también más preferiblemente 0,15-0,25 µm, particularmente preferible 0,2 µm.

- 40 Según la etapa a3) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a3) del método para preparar una emulsión reconstituida, se prepara una emulsión base que comprende el componente oleoso, vitamina A, vitamina D (preferiblemente vitamina D3), vitamina E y vitamina K1.

Con particular preferencia, se utiliza agua para inyección (WFI) para preparar la emulsión base de la etapa a3).

- 45 Las cantidades de los componentes de la emulsión base de la etapa a3) se eligen de manera que se obtenga el producto liofilizado a preparar o la emulsión reconstituida a preparar.

- 50 Típicamente, las cantidades de los componentes de la emulsión base de la etapa a3) dependen de la proporción en la que la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) y la solución vitamínica soluble en agua esterilizada obtenida en la etapa a2) se mezclan para obtener la emulsión completa de la etapa a5), aquí denominada proporción de mezcla.

- 55 Típicamente, la proporción de todas las vitaminas liposolubles entre sí en la emulsión base de la etapa a3) corresponde a la relación de todas las vitaminas liposolubles entre sí en el producto liofilizado que se va a preparar o en la emulsión reconstituida que se va a preparar.

ES 2 996 558 T3

Típicamente, la proporción entre el componente oleoso y cada una de las vitaminas liposolubles en la emulsión base de la etapa a3) corresponde a la proporción entre el componente oleoso y cada una de las vitaminas liposolubles en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida que se va a preparar.

- 5 La emulsión base puede, en algunas realizaciones, tener una composición como la dada en la Tabla 2a.

Tabla 2a:

Materia prima	Concentración en [% en peso]
Vitamina A en forma de palmitato de retinol	0.045-0.055 10
Vitamina D3 en forma de colecalfiferol	0.00012-0.00014
Vitamina E en forma de alfa-DL-tocoferol	0.23-0.28
Vitamina K1 en forma de fitomenadiona	0.0036-0.0044
Aceite (por ejemplo, aceite de soja)	1,0-3,0, preferiblemente 1,0-2,0
Agente tonificante (por ejemplo, glicerol)	0-2,7, preferiblemente 2,0-2,5 15
Emulsionante (por ejemplo, fosfolípidos de yema de huevo)	0,3-1,9, preferiblemente 1,4-1,8
Coemulsionante (por ejemplo, oleato sódico)	0-0,06, preferiblemente 0,03-0,05
Lioprotector (por ejemplo, trehalosa)	4.0-16.0, preferiblemente 12.0-14.7
Agua para inyección	Hasta 100 20

La emulsión base puede, en algunas realizaciones, tener una composición como la dada en la Tabla 2b.

- 25 Tabla 2b:

Materia prima	Concentración en [% en peso]
Vitamina A en forma de palmitato de retinilo	0.045-0.055
Vitamina D3 en forma de colecalfiferol	0.00012-0.00014
Vitamina E en forma de alfa-DL-tocoferol	0.23-0.28
Vitamina K1 en forma de fitomenadiona	0.0036-0.0044
Aceite (por ejemplo, aceite de soja)	1,0-3,0, preferiblemente 1,0-2,0
Emulsionante (por ejemplo, fosfolípidos de yema de huevo)	0,3-1,9, preferiblemente 1,4-1,8
Coemulsionante (por ejemplo, oleato de sodio)	0-0,06, preferiblemente 0,03-0,05
Lioprotector (por ejemplo, trehalosa)	4.0-16.0, preferiblemente 12.0-14.7
Agua para inyección	hasta 100

Preferiblemente, la emulsión base preparada según la etapa a3) tiene un pH de 7,0-9,5, más preferiblemente de 7,5-9,0, particularmente preferible 8,0-8,5.

- 30

Preferiblemente, la emulsión base de la etapa a3) se prepara mezclando y homogeneizando. Más preferiblemente, la emulsión base de la etapa a3) se prepara mezclando el componente oleoso, la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K1 con agua y, si están presentes, uno o más de un agente tonificante, un emulsionante, un coemulsionante y/o un lioprotector (preferiblemente un emulsionante, un coemulsionante y un lioprotector); seguido de homogeneización. También más preferiblemente, la emulsión base la etapa a3) se prepara mezclando una fase oleosa que contiene el componente oleoso, la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K1 con una fase acuosa que contiene agua y si está presente, uno o más de un agente tonificante, un emulsionante, un coemulsionante, y/o un lioprotector (preferiblemente un emulsionante, un coemulsionante y un lioprotector); seguido por la homogeneización.

- 40

La mezcla se realiza preferiblemente a una temperatura de 50-80 °C, más preferiblemente de 55-75 °C, aún más preferiblemente de 60-70 °C, particularmente preferible de 60-65 °C.

- 45

Aún más preferiblemente, el componente oleoso, la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K1 se mezclan previamente. También aún más preferiblemente, se premezcla agua y, si están presentes, uno o más de un agente tonificante, un emulsionante, un coemulsionante y/o un lioprotector (preferiblemente un emulsionante, un coemulsionante y un lioprotector).

- 50

De manera particularmente preferible, el componente oleoso, la vitamina A, la vitamina D, la vitamina E y la vitamina K1 se mezclan previamente a una temperatura de 50-80 °C, preferiblemente 55-75 °C, más preferiblemente 60-70 °C, de manera particularmente preferible 60-65 °C; y agua y, si está presente, uno o más de un agente de tonicidad, un emulsionante, un coemulsionante y/o un lioprotector (preferiblemente un emulsionante, un coemulsionante y un lioprotector) se mezclan previamente a una temperatura de 50-80 °C,

ES 2 996 558 T3

preferiblemente 55-75 °C, más preferiblemente 60-70 °C. en particular preferible 60-65 ° C.

La homogeneización se efectúa preferiblemente a una temperatura de 45-70 °C, más preferiblemente de 50-65 °C, aún más preferiblemente de 55-65 °C, particularmente preferible de 55-60 °C.

La homogeneización puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una presión de 300-700 bares, más preferiblemente 400-600 bares, aún más preferiblemente 450-550 bares, particularmente preferible 500 bares. La homogeneización se realiza preferiblemente en dos etapas; en la primera etapa la presión es preferiblemente de 400-600 bar, más preferiblemente de 450-550 bar, particularmente preferible de 500 bar; en la segunda etapa la presión es preferiblemente de 40-60 bar, más preferiblemente de 45-55 bar, particularmente preferible de 50 bar.

La homogeneización se realiza preferiblemente en ciclos. Se prefieren especialmente 4, 5 o 6 ciclos de homogeneización.

Si el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un agente de tonicidad, el agente de tonicidad se añade preferiblemente en la etapa a3) del método de preparación de un producto liofilizado y en la etapa a3) del método de preparación de una emulsión reconstituida. Por consiguiente, en algunas realizaciones la emulsión base preparada según la etapa a3) comprende además un agente tonificante.

Si está presente, la proporción entre el agente tonificante y cada una de las vitaminas liposolubles en la emulsión base de la etapa a3) corresponde típicamente a la proporción entre el agente tonificante y cada una de las vitaminas liposolubles en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida a preparar.

Si el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un emulsionante, el emulsionante se añade preferiblemente en la etapa a3) del método para preparar un producto liofilizado y en la etapa a3) del método para preparar una emulsión reconstituida. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la emulsión base preparada según la etapa a3) comprende además un emulsionante.

Si está presente, la proporción entre el emulsionante y cada una de las vitaminas liposolubles en la emulsión base de la etapa a3) corresponde típicamente a la proporción entre el emulsionante y cada una de las vitaminas liposolubles en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida que se va a preparar.

Si el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un coemulsionante, el coemulsionante se añade preferiblemente en la etapa a3) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a3) del método para preparar una emulsión reconstituida. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la emulsión base preparada según la etapa a3) comprende además un coemulsionante.

Si está presente, la proporción del coemulsionante con respecto a cada una de las vitaminas liposolubles en la emulsión base de la etapa a3) corresponde típicamente a la proporción del coemulsionante con respecto a cada una de las vitaminas liposolubles en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida a preparar.

Si el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención comprenden además un lioprotector, el lioprotector se añade preferiblemente en la etapa a3) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a3) del método de preparación de una emulsión reconstituida. Por consiguiente, en realizaciones preferidas, la emulsión base preparada según la etapa a3) comprende además un lioprotector.

Si está presente, la proporción ente el lioprotector a cada una de las vitaminas liposolubles en la emulsión base de la etapa a3) corresponde típicamente a la proporción entre el lioprotector y cada una de las vitaminas liposolubles en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida a preparar.

La emulsión base de la etapa a3) puede prepararse en cualquier escala, por ejemplo una escala de 100 ml, una escala de 1 litro, una escala de 10 litros o una escala de 100 litros. Por ejemplo, la emulsión base puede prepararse en una escala de 1 a 5 litros, por ejemplo, en una escala de 1 a 3 litros. Para dar otro ejemplo, la emulsión de base puede ser preparada en una escala de 10-100 litros, por ejemplo, una escala de 30-50 litros. Por poner otro ejemplo, la emulsión base puede prepararse a una escala de 100 a 500 litros, por ejemplo de 100 a 200 litros.

Según la etapa a4) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a4) del método para preparar una emulsión reconstituida, la emulsión base preparada en la etapa a3) se esteriliza para obtener una emulsión base esterilizada.

Preferiblemente, la emulsión base preparada en la etapa a3) se esteriliza mediante esterilización a temperatura ultra alta (UHT). La esterilización a temperatura ultra alta (UHT) puede, por ejemplo, llevarse a cabo a 140° C durante 9 segundos.

Según la etapa a5) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a5) del método para preparar una emulsión reconstituida, la solución vitamínica hidrosoluble esterilizada obtenida en la etapa a2) y la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) se combinan para obtener una emulsión completa.

Preferiblemente, la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) y la solución vitamínica soluble en agua esterilizada obtenida en la etapa a2) se mezclan en una proporción preferida para obtener la emulsión completa de la etapa a5).

Preferiblemente, la proporción de mezcla (proporción en peso) entre la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) y la solución vitamínica soluble en agua esterilizada obtenida en la etapa a2) es de 1,5-4,5:1, más

ES 2 996 558 T3

preferiblemente 2-4:1, incluso más preferiblemente 2,5-3,5:1, particularmente preferible 3:1.

Estas proporciones de mezcla preferidas garantizan una buena solubilidad de las vitaminas hidrosolubles, por un lado, y las propiedades de emulsión lipídica requeridas de la emulsión completa, por otro. Por ejemplo, la emulsión lipídica obtenida es homogénea, fácil de manipular, estable y especialmente adecuada para la liofilización.

Típicamente, la proporción de todos los componentes de la emulsión completa de la etapa a5), excepto el agua, entre sí (es decir, la proporción de todas las vitaminas, el componente oleoso, y todos los excipientes opcionales entre sí) en la emulsión completa de la etapa a5) corresponde a la proporción de estos componentes entre sí en el producto liofilizado a preparar o en la emulsión reconstituida a preparar.

La cantidad del componente oleoso en la emulsión completa de la etapa a5) es, por ejemplo, 0,1-10 % en peso, preferiblemente 0,2-5 % en peso, más preferiblemente 0,5-3 % en peso, aún más preferiblemente 0,5-2,5 % en peso, particularmente preferible 0,5-1,5 % en peso, también particularmente preferible 1-2 % en peso, también particularmente preferible 2,0-2,5 % en peso, basado en el peso total de la emulsión completa de la etapa a5). En realizaciones particularmente preferidas, la cantidad del componente oleoso en la emulsión completa de la etapa a5) es de 1 % en peso, basado en el peso total de la emulsión completa de la etapa a5).

Preferiblemente, la cantidad de todos los componentes de la emulsión completa de la etapa a5), excepto el agua, (es decir, la cantidad de todas las vitaminas, el componente oleoso y todos los excipientes opcionales) en la emulsión completa de la etapa a5) es de 170-200 mg/ml, más preferiblemente 175-195 mg/ml, aún más preferiblemente 180-190 mg/ml, particularmente preferible 185 mg/ml. En este contexto, "/ml" (por ml) significa por ml de la emulsión completa.

La solución vitamínica hidrosoluble esterilizada obtenida en la etapa a2) y la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) se combinan preferiblemente a una temperatura de 5-25° C, más preferiblemente de 5-20° C, incluso más preferiblemente de 10-20° C, particularmente preferible de 10-15° C.

Preferiblemente, la solución vitamínica hidrosoluble esterilizada obtenida en la etapa a2) y la emulsión base esterilizada obtenidos en la etapa a4) se combinan en condiciones asépticas.

La emulsión completa obtenida en la etapa a5) tiene preferiblemente un pH de 6,0-9,0, más preferiblemente de 6,0-8,0, aún más preferiblemente 7,0-8,0, particularmente preferible 7,0-7,5.

La emulsión completa de la etapa a5) puede prepararse en cualquier escala, por ejemplo, una escala de 100 ml, una escala de 1 litro, una escala de 10 litros o una escala de 100 litros. Por ejemplo, la emulsión completa puede prepararse en una escala de 1 a 5 litros, por ejemplo en una escala de 1 a 3 litros. Para dar otro ejemplo, la emulsión completa puede ser preparada en una escala de 10-100 litro, por ejemplo una escala de 30-50 litros. Por poner otro ejemplo, la emulsión completa puede prepararse en una escala de 100 a 500 litros, por ejemplo de 100 a 200 litros.

Según la etapa a6) del método para preparar un producto liofilizado y la etapa a6) del método para preparar una emulsión reconstituida, la emulsión completa obtenida en la etapa a5) se liofiliza para obtener el/un producto liofilizado.

La liofilización de la emulsión completa según la etapa a6) se realiza generalmente a menor escala que la preparación de la emulsión completa según la etapa a5). Típicamente, la liofilización de la emulsión completa según la etapa a6) se realiza en una escala de 1-10 g, preferiblemente de 2-8 g, más preferiblemente de 2-6 g, aún más preferiblemente de 4-6 g particularmente preferible de 5 g.

Por consiguiente, antes de liofilizar la emulsión completa, ésta se llena generalmente en recipientes adecuados. Los recipientes preferidos se mencionan más arriba (bajo el título "Recipiente"). Como se ha mencionado en el párrafo anterior, el peso de relleno de la emulsión completa es típicamente de 1-10 g, preferiblemente de 2-8 g, más preferiblemente de 2-6 g, particularmente preferible 5 g.

En realizaciones particularmente preferidas, 2-6 g (preferiblemente 2-4 g, particularmente preferible 5 g) de la emulsión completa se llena en un recipiente (preferiblemente un recipiente de vidrio, particularmente preferiblemente un vial de vidrio) que tiene un volumen de 8-12 ml (particularmente preferible 10 ml); y luego se liofiliza.

La liofilización es un proceso de eliminación de agua por sublimación. El proceso de liofilización consta de tres etapas: una etapa de congelación, una etapa de secado primario y una etapa de secado secundario.

Durante la etapa de congelación, el contenido del recipiente (preferiblemente vial de vidrio) se congela bajando la temperatura de los estantes en los que está colocado el recipiente (preferiblemente vial de vidrio).

Durante la etapa de secado primario, se reduce la presión de la cámara y se aumenta ligeramente la temperatura de los estantes. La combinación de la disminución de la presión de la cámara y el aumento de la temperatura de los estantes desencadena el proceso de sublimación. Durante la etapa de secado primario, el 80-90% del agua presente en el recipiente (preferiblemente vial de vidrio) se elimina.

Durante la etapa de secado secundario, el resto del agua se elimina aumentando aún más la temperatura de los estantes. Al final de la etapa de secado secundario, el contenido en agua del producto liofilizado es preferiblemente inferior al 3 % en peso, más preferiblemente inferior al 2 % en peso, aún más preferiblemente inferior al 1,5 % en peso, particularmente preferible inferior al 1 % en peso, basado en el peso total del producto liofilizado.

ES 2 996 558 T3

Según la etapa a7) del método para preparar una emulsión reconstituida, se añade agua al producto liofilizado obtenido en la etapa a6) para obtener la emulsión reconstituida.

Particularmente preferible, en la etapa a7) se utiliza agua para inyección (WFI). Alternativamente, puede añadirse agua en la etapa a7) mediante una emulsión lipídica parenteral, una solución acuosa de glucosa y/o una solución acuosa de aminoácidos.

La emulsión reconstituida de la invención tiene preferiblemente un pH de 6,0-9,0, más preferiblemente de 6,0-8,0, aún más preferiblemente 7,0-8,0, particularmente preferible 7,0-7,5.

La emulsión reconstituida de la invención tiene preferiblemente un diámetro medio del volumen de 0,5 µm como máximo, más preferiblemente como máximo 0,4 µm, aún más preferiblemente como máximo 0,3 µm, particularmente preferible como máximo 0,2 µm.

La emulsión reconstituida de la invención tiene preferiblemente un diámetro medio del volumen de 0,1-0,5 µm, más preferiblemente de 0,1-0,4 µm, aún más preferiblemente de 0,15-0,30 µm, particularmente preferible de 0,15-0,20 µm.

Utilización

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención pueden, por ejemplo, utilizarse como suplemento nutricional. Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona el uso de un producto liofilizado tal como se define en el presente documento como suplemento nutricional. En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una emulsión reconstituida, tal como se define en el presente documento, como suplemento nutricional.

Además, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención pueden utilizarse como suplemento vitamínico, preferiblemente como suplemento multivitamínico.

Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona el uso de un producto liofilizado como se define en el presente documento como un suplemento vitamínico, preferiblemente un suplemento multivitamínico. En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una emulsión reconstituida como se define en el presente documento como un suplemento vitamínico, preferiblemente un suplemento multivitamínico.

El producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención pueden, por ejemplo, utilizarse como suplemento para un individuo con vitaminas, preferiblemente múltiples vitaminas. Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona el uso de un producto liofilizado como se define en el presente documento para suplementar a un individuo con vitaminas, preferiblemente múltiples vitaminas. En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una emulsión reconstituida, tal como se define en el presente documento, como suplemento para un individuo con vitaminas, preferiblemente múltiples vitaminas. Los individuos pueden ser adultos, niños o bebés, preferiblemente adultos.

Además, el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención pueden usarse para tratar o prevenir una deficiencia de vitaminas, preferiblemente una deficiencia de múltiples vitaminas, en un individuo. Por consiguiente, en un aspecto de la invención se proporciona el uso de un producto liofilizado como se define en el presente documento para tratar o prevenir una deficiencia de vitaminas, preferiblemente una deficiencia de múltiples vitaminas, en un individuo. En otro aspecto de la invención, se proporciona un producto liofilizado como se define en el presente documento para su uso en el tratamiento o la prevención de una deficiencia de vitaminas, preferiblemente una deficiencia de múltiples vitaminas, en un individuo. En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una emulsión reconstituida como se define en el presente documento para tratar o prevenir una deficiencia de vitaminas, preferiblemente una deficiencia de múltiples vitaminas, en un individuo. En otro aspecto de la invención, se proporciona una emulsión reconstituida tal como se define en el presente documento para tratar o prevenir una deficiencia de vitaminas, preferiblemente una deficiencia de múltiples vitaminas, en un individuo. Los individuos pueden ser adultos, niños o bebés, preferiblemente adultos.

Administración

El producto liofilizado de la invención puede reconstituirse para obtener una emulsión reconstituida, preferiblemente una emulsión reconstituida de la invención.

El producto liofilizado de la invención, después de la reconstitución y de la emulsión reconstituida de la invención, se utiliza para administración parenteral, es decir, para una vía de administración "distinta de la vía del tracto gastrointestinal". Esto incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal y subcutánea. Preferiblemente, el producto liofilizado de la invención tras la reconstitución y la emulsión reconstituida de la invención, se administra por vía intravenosa.

Por ejemplo, el producto liofilizado de la invención, después de la reconstitución y de la emulsión reconstituida de la invención, pueden añadirse a una preparación nutricional parenteral separada y la preparación nutricional combinada obtenida puede entonces administrarse parenteralmente, preferiblemente por vía intravenosa. Los expertos en la materia conocen preparados nutricionales parenterales adecuados. Dichos preparados nutricionales parenterales pueden, por ejemplo, comprender grasas y/o ácidos grasos, proteínas y/o aminoácidos y/o hidratos de carbono. Algunos ejemplos de preparados nutricionales parenterales adecuados incluyen emulsiones lipídicas parenterales o preparados parenterales de aminoácidos. Las emulsiones lipídicas parenterales se comercializan, por ejemplo, con los nombres comerciales de Intralipid, Omagaven, SMOFlipid o Structolipid (Fresenius Kabi). Los preparados parenterales de aminoácidos se comercializan, por ejemplo, con los nombres comerciales de Aminoven o Aminomix (Fresenius Kabi).

ES 2 996 558 T3

Alternativamente, el producto liofilizado de la invención, después de la reconstitución y la emulsión reconstituida de la invención, puede administrarse como tal por vía parenteral, preferiblemente por vía intravenosa. En esta realización alternativa, el producto liofilizado de la invención después de la reconstitución y la emulsión reconstituida de la invención se administran directamente (es decir, sin añadirse a una preparación nutricional parenteral separada).

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de un producto liofilizado de la invención

La preparación del producto liofilizado de este ejemplo implica a) la preparación de una emulsión base, b) la preparación de una solución vitamínica soluble en agua (WSVS), c) la preparación de una emulsión completa, y d) la preparación del producto liofilizado.

a) Preparación de una emulsión base

Se preparó una emulsión base con la siguiente composición a escala de 2 litros (teniendo en cuenta que algunas fuentes de vitaminas contienen impurezas menores, como agua):

- 1,333 % en peso de aceite de soja
- 1,599 % en peso de fosfolípidos purificados de yema de huevo (emulsionante)
- 0,040 % en peso de oleato sódico (coemulsionante)
- 13,329 % en peso de trehalosa (lioprotector)
- 0,0496 % en peso de vitamina A en forma de palmitato de retinilo
- 0,00013 % en peso de vitamina D3 en forma de colecalciferol
- 0,2503 % en peso de vitamina E en forma de alfa-DL-tocoferol
- 0,0040 % en peso de vitamina K1 en forma de fitomenadiona
- hasta el 100 % en peso de agua para inyección

La emulsión base comprende una fase acuosa y una fase oleosa.

La fase acuosa contiene fosfolípidos de yema de huevo purificados, oleato de sodio, trehalosa y agua para inyección. La fase acuosa se preparó como sigue: El agua para inyección se calentó a una temperatura de 40-50 ° C. A continuación, el resto de las materias primas se añadieron una a una al agua para inyección calentada, mientras se mezclaban continuamente. La fase acuosa se calentó de nuevo a 60-65°C. El tiempo de mantenimiento a 60-65°C fue de hasta 10 minutos.

La fase oleosa contiene aceite de soja, vitamina A, vitamina D3, vitamina E y vitamina K1. La fase oleosa se preparó como sigue: El aceite de soja y todas las vitaminas se pesaron en un vaso de precipitados. A continuación la mezcla se calentó a 60-65° C, mientras se mezclaba continuamente. El tiempo de mantenimiento a 60-65° C fue de hasta 10 minutos. Los procesos de pesaje y calentamiento de la fase oleosa se realizaron dentro de una cámara oscura y mientras se flasheaba continuamente con gases inertes, como nitrógeno o argón.

Una vez que la fase acuosa y la fase oleosa estaban listas, se preparó una preemulsión añadiendo lentamente la fase oleosa a la fase acuosa a una temperatura de 60-65° C. Durante la preparación de la preemulsión, se utilizó un mezclador de alto cizallamiento para dispersar finamente la fase oleosa en la fase acuosa continua. La preemulsión se mezcló durante 10-15 minutos.

La emulsión base se obtuvo homogeneizando la preemulsión usando un homogeneizador de alta presión. La preemulsión se homogeneizó a 55-60 °C a una presión de 500 ± 5 bares en la etapa 1 y de 50±5 bares en la etapa 2. Se utilizaron un total de seis ciclos de homogeneización para obtener la emulsión base.

La emulsión base se esterilizó utilizando esterilización a temperatura ultra alta (UHT) para obtener una emulsión de base estéril.

b) Preparación de una solución vitamínica hidrosoluble (WSVS)

Se preparó una WSVS con la siguiente composición a escala de 1 litro (teniendo en cuenta que algunas fuentes de vitaminas contenían impurezas menores, por ejemplo, agua):

- 0,631 % en peso de vitamina B1 en forma de clorhidrato de tiamina
- 0,377 % en peso de vitamina B2 en forma de sal sódica dihidratada de fosfato de riboflavina
- 3,203 % en peso de vitamina B3 en forma de niacina
- 1,144 % en peso de vitamina B5 en forma de dexpantenol
- 0,585 % en peso de vitamina B6 en forma de clorhidrato de piridoxina
- 0,00482 % en peso de vitamina B7 en forma de biotina
- 0,052 % en peso de vitamina B9 en forma de ácido fólico
- 0,00042 % en peso de vitamina B12 en forma de cianocobalamina

ES 2 996 558 T3

- 18,238 % en peso de vitamina C en forma de ascorbato sódico
- Hasta el 100 % en peso de agua para inyección.

El WSVS contiene todas las vitaminas hidrosolubles (vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B7, vitamina B9, vitamina B12 y vitamina C) y agua para inyección.

El WSVS se preparó como sigue: El agua para inyección se calentó a 40-45° C y se añadieron todas las vitaminas una a una, excepto la vitamina B12, mientras se mezclaba continuamente. La vitamina C se añadió después de todas las otras vitaminas. El WSVS, excepto la vitamina B12, se mezcló muy bien para asegurar que todas las vitaminas se solubilizaran completamente. La vitamina B12 se añadió a partir de una solución madre de vitamina B12 previamente preparada. La vitamina B12 se añadió a una temperatura de 10-15° C al final del proceso, cuando la emulsión base y el WSVS estaban listos para ser mezclados. Los procesos de pesaje y el calentamiento del WSVS se realizaron en el interior de una cámara oscura y mientras se flasheaba continuamente con gases inertes, como nitrógeno o argón. La WSVS se esterilizó mediante filtración estéril para obtener una WSVS estéril.

c) Preparación de una emulsión completa

Se preparó una emulsión completa con la siguiente composición a escala de 2 litros (teniendo en cuenta que algunas fuentes de vitaminas contienen impurezas menores, por ejemplo, agua):

- 1,00 % en peso de aceite de soja
- 1,20 % en peso de fosfolípidos purificados de yema de huevo (emulsionante)
- 0,03 % en peso de oleato sódico (coemulsionante)
- 10,00 % en peso de trehalosa (lioprotector)
- 0,037 % en peso de vitamina A en forma de palmitato de retinilo
- 0,0001 % en peso de vitamina D3 en forma de colecalciferol
- 0,188 % en peso de vitamina E en forma de alfa-DL-tocoferol
- 0,003 % en peso de vitamina K1 en forma de fitomenadiona
- 0,158 % en peso de vitamina B1 en forma de clorhidrato de tiamina
- 0,094 % en peso de vitamina B2 en forma de sal sódica dihidratada de fosfato de riboflavina
- 0,800 % en peso de vitamina B3 en forma de niacina
- 0,286 % en peso de vitamina B5 en forma de dexpantenol
- 0,146 % en peso de vitamina B6 en forma de clorhidrato de piridoxina
- 0,0012 % en peso de vitamina B7 en forma de biotina
- 0,013 % en peso de vitamina B9 en forma de ácido fólico
- 0,0001 % en peso de vitamina B12 en forma de cianocobalamina
- 4,555 % en peso de vitamina C en forma de ascorbato de sodio
- Hasta el 100 % en peso de agua para inyección

La emulsión completa contiene todos los APIs y excipientes. La emulsión completa es la emulsión que se va a liofilizar.

La emulsión completa se preparó como sigue: La emulsión base (previamente preparada como se describe en a)) y el WSVS (previamente preparado como se describe en b)) se mezclaron a una temperatura de 10-15° C en condiciones asépticas. La proporción de mezcla (proporción en peso) de la emulsión base con respecto al WSVS era de 3,0043. El pH de la emulsión completa se ajustó a 7,0-7,5 utilizando NaOH o HCl estéril.

d) Preparación del producto liofilizado

Se preparó un producto liofilizado con la siguiente composición (en un solo recipiente) (teniendo en cuenta que algunas fuentes de vitaminas contienen impurezas menores, por ejemplo, agua):

- 50,0 mg de aceite de soja
- 60,0 mg de fosfolípidos purificados de yema de huevo (emulsionante)
- 1,50 mg de oleato de sodio (coemulsionante)
- 500,0 mg de trehalosa (lioprotector)
- vitamina A: 1,86 mg de palmitato de retinilo, correspondiente a 1,83 mg de palmitato de retinilo puro (correspondiente a 3300 UI de vitamina A)
- vitamina D3: 5,0 µg de colecalciferol
- vitamina E: 9,4 mg de alfa-DL-tocoferol, correspondientes a 9,1 mg de alfa-DL-tocoferol puro
- vitamina K1: 150 µg de fitomenadiona
- vitamina B1: 7,9 mg de clorhidrato de tiamina, correspondientes a 7,6 mg de clorhidrato de tiamina pura (correspondientes a 6 mg de tiamina)
- vitamina B2: 4,7 mg, sal sódica dihidratada de fosfato de riboflavina (correspondiente a 3,6 mg de

ES 2 996 558 T3

riboflavina)

- vitamina B3: 40 mg de niacina
- vitamina B5: 14,3 mg de dexpantenol, correspondientes a 14,1 mg de dexpantenol puro (correspondientes a 15 mg de ácido pantoténico)
- vitamina B6: 7,3 mg de clorhidrato de piridoxina (correspondiente a 6 mg de piridoxina)
- vitamina B7: 60 µg de biotina
- vitamina B9: 0,65 mg de ácido fólico, correspondientes a 0,60 mg de ácido fólico puro
- vitamina B12: 5 µg de cianocobalamina
- vitamina C: 228 mg de ascorbato sódico, correspondientes a 225 mg de ascorbato sódico puro.

El producto liofilizado se preparó liofilizando la emulsión completa (previamente preparada como se describe en c)). El aspecto óptico del producto liofilizado era muy bueno. Se obtuvo como una torta amarilla homogénea. El producto liofilizado contenía menos del 3 % en peso (aproximadamente 2,5 % en peso) de agua, basado en el peso total del producto liofilizado.

Se utilizó un liofilizador de HOF Sonderanlagen GmbH, que tiene las siguientes características:

- Capacidad del condensador: 6 kg de hielo/24 h
- Temperatura en estante controlable: - 45-50° C
- Vacío mínimo controlable: 0,05 mbar
- Superficie total del estante: 0.36 m²
- Número de estantes: 4
- Capacidad total del vial (viales 10R): 750

Se utilizaron los siguientes parámetros para diseñar el proceso de liofilización:

- Temperatura de transición vítrea del soluto de máxima concentración de congelación de la formulación, Tg' = -32° C
- Contenido en sólidos (se refiere a la cantidad de todos los componentes, excepto agua, en mg presentes en 1 ml de la emulsión completa; es decir, la suma de todas las vitaminas, el componente oleoso y todos los excipientes en mg presentes en 1 ml de la emulsión completa) = 185 mg/ml
- Peso de relleno = 5 g de la emulsión completa
- Recipiente = vial de vidrio de 10 ml (ISO tamaño 10R)

El protocolo de liofilización para la preparación del producto liofilizado de este ejemplo se representa en la figura 1. Como se muestra en la figura 1, la emulsión completa se congeló reduciendo la temperatura de los estantes a - 40° C. A continuación, se mantuvo a - 40° C durante algún tiempo para garantizar la solidificación completa. Para desencadenar el proceso de sublimación, la presión de la cámara se redujo a 0,1 mbar, y al mismo tiempo se aumentó la temperatura del estante a - 20° C para compensar la energía eliminada mediante el proceso de sublimación. La combinación de la reducción de la presión de la cámara y el aumento de la temperatura del estante garantiza que la temperatura del producto sea inferior a la Tg' de - 32° C y evita el colapso de la torta. Después de completarse el proceso de sublimación, la temperatura del estante se incrementó lentamente a 30° C, mientras se mantenía la presión de la cámara a 0,1 mbar para eliminar el resto del agua.

El protocolo de liofilización para la preparación del producto liofilizado de este ejemplo también se indica en la tabla siguiente:

Etapas	Tipo	Velocidad de calentamiento/enfriamiento [°C/min]	Temperatura del estante [°C]	Presión de la cámara [mbar]	Tiempo [min]	Grupo
1	Mantener	**	10	1000	5	Congelación
2	Rampa	1	5	1000	5	
3	Mantener	**	5	1000	20	
4	Rampa	1	-10	1000	15	
5	Mantener	**	-10	1000	50	
6	Rampa	1	-40	1000	30	
7	Mantener	**	-40	1000	240	
8	Rampa	0.5	-20	0.1	40	

ES 2 996 558 T3

9	Mantener	**	-20	0.1	3600	Secado primario
10	Rampa	0.1	-10	0.1	100	Secado secundario
11	Mantener	**	-10	0.1	120	
12	Rampa	0.2	10	0.1	100	
13	Mantener	**	10	0.1	60	
14	Rampa	0.2	30	0.1	100	
15	Mantener	**	30	0.1	480	

Ejemplo 2: Preparación de una emulsión reconstituida de la invención

- 5 Se preparó una emulsión reconstituida añadiendo 10 ml de agua para inyección al producto liofilizado obtenido en el ejemplo 1. El producto liofilizado se rehidrató rápida y fácilmente. El aspecto óptico de la emulsión reconstituida era muy bueno. La emulsión reconstituida de este ejemplo tiene un pH de 7,0-7,5.

Ejemplo 3: Estabilidad física

- 10 Se investigó la estabilidad física del producto liofilizado y de la emulsión reconstituida de la invención obtenida como se describe en los ejemplos 1 y 2. El producto liofilizado se almacenó a diferentes temperaturas (5 °C, 25 °C y 40 °C) y los estudios de estabilidad física se realizaron a diferentes tiempos de almacenamiento (hasta 12 meses). Los productos liofilizados (almacenados) se rehidrataron utilizando 10 ml de agua para inyección para obtener las correspondientes emulsiones reconstituidas.

- 15 Se determinaron las distribuciones de tamaño y los diámetros medios del volumen de las gotas de las emulsiones reconstituidas. Las distribuciones de tamaño de las gotas de las emulsiones reconstituidas se determinaron utilizando un dispositivo de análisis del tamaño de las gotas (Malvern Mastersizer 3000).

- 20 Las distribuciones de tamaño de las gotas de las emulsiones reconstituidas de este ejemplo se representan en la figura 2. La figura 2 muestra la distribución del tamaño de las gotas a tiempos de almacenamiento seleccionados y a una temperatura de almacenamiento de 25 °C.

- En la tabla 3 se indican los diámetros medios del volumen de las gotas de las emulsiones reconstituidas de este ejemplo a diferentes tiempos y temperaturas de almacenamiento.

25

Tabla 3: Diámetros medios del volumen de las gotas de las emulsiones reconstituidas de este ejemplo

30	Diámetro medio del volumen de las gotas [µm]			
	Tiempo de almacenamiento [semanas]	Temperatura de almacenamiento [° C]		
		5	25	40
	0	0,169	0,169	0,169
35	4	0,172	0,181	0,272
	8	0,172	0,180	0,262
	13	0,182	0,189	0,262
	17	0,171	0,184	0,265
40	34	0,170	0,187	0,314
	43	0,185	0,187	0,265
	52	0,179	0,192	0,353

- 45 En todos los casos, los diámetros medios del volumen fueron inferiores a 0,4 µm, lo que está por debajo del límite máximo de diámetro medio de volumen para emulsión lipídica parenteral dado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP).

- 50 La tabla 3 muestra que el almacenamiento prolongado de los productos liofilizados no afectó negativamente a los diámetros medios del volumen de las emulsiones reconstituidas correspondientes.

ES 2 996 558 T3

Estos resultados demuestran que el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención son físicamente estables. Además, estos resultados demuestran que el producto liofilizado de la invención es estable durante el almacenamiento.

5 Ejemplo 4: Estabilidad química

Se investigó la estabilidad química del producto liofilizado y de la emulsión reconstituida de la invención obtenida como se describe en los ejemplos 1 y 2. El producto liofilizado se almacenó a una temperatura de 25° C y se realizaron estudios de estabilidad química a diferentes tiempos de almacenamiento (hasta 10 meses). Los productos liofilizados (almacenados) se rehidrataron usando 10 ml de agua para inyección para obtener las correspondientes emulsiones reconstituidas.

La recuperación de todas las 13 vitaminas se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La recuperación se calculó como un valor relativo al contenido inicial de la vitamina respectiva en la emulsión reconstituida.

Recuperación de todas las 13 vitaminas de las emulsiones reconstituidas de este ejemplo a diferentes tiempos de almacenamiento figuran en la tabla 4.

ES 2 996 558 T3

Tabla 4: Recuperaciones de todas las 13 vitaminas de las emulsiones reconstituidas de este ejemplo

Recuperación de vitaminas [%]	Tiempo de almacenamiento [semanas]					
	0	4	8	13	34	43
A	100	107	109	108	100	101
E	100	100	100	99	101	102
K	100	100	100	98	98	99
D	100	104	105	105	93	104
B1	100	102	96	100	98	98
B2	100	103	100	102	99	99
B3	100	102	99	102	99	99
B5	100	102	99	101	99	98
B6	100	102	98	100	95	94
B7	100	104	101	99	103	99
B9	100	102	96	99	99	99
B12	100	99	100	99	98	99
C	100	108	105	107	97	99

- 5 La tabla 4 muestra que todas las 13 vitaminas eran estables tras un almacenamiento prolongado. Estos resultados demuestran que el producto liofilizado de la invención y la emulsión reconstituida de la invención son químicamente estables. Además, estos resultados demuestran que el producto liofilizado de la invención es estable al almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Producto liofilizado, obtenido por liofilización de una emulsión, que comprende en un solo recipiente:
15-100 mg de un componente oleoso; y las siguientes vitaminas:

a) 2970-3630 UI de vitamina A;
b) 4,5-5,5 µg de vitamina D (preferiblemente vitamina D3);
c) 8,2-10,0 mg de vitamina E;
d) 135-165 µg de vitamina K1;
e) 202-248 mg de vitamina C;
f) 5,4-6,6 mg de vitamina B1;
g) 3,24-3,96 mg de vitamina B2;
h) 5,4-6,6 mg de vitamina B6;
i) 4,5-5,5 µg de vitamina B12;
j) 0,54-0,66 mg de vitamina B9;
k) 13,5-16,5 mg de vitamina B5;
l) 54-66 µg de vitamina B7 y
m) 36-44 mg de vitamina B3.

2. Producto liofilizado según la reivindicación 1
que comprende además un agente tonificante.

3. Producto liofilizado según la reivindicación 1 o 2,
que comprende además un emulsionante.

4. Producto liofilizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
que comprende además un coemulsionante.

5. Producto liofilizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,
que comprende además un lioprotector.

6. Emulsión reconstituida para aplicación parenteral, que comprende en un solo recipiente:
15-100 mg de un componente oleoso; al menos 2 ml de agua; y las siguientes vitaminas:

a) 2970-3630 UI de vitamina A;
b) 4,5-5,5 µg de vitamina D (preferiblemente vitamina D3);
c) 8,2-10,0 mg de vitamina E;
d) 135-165 µg de vitamina K1;
e) 202-248 mg de vitamina C;
f) 5,4-6,6 mg de vitamina B1;
g) 3,24-3,96 mg de vitamina B2;
h) 5,4-6,6 mg de vitamina B6;
i) 4,5-5,5 µg de vitamina B12;
j) 0,54-0,66 mg de vitamina B9;
k) 13,5-16,5 mg de vitamina B5;
l) 54-66 µg de vitamina B7 y
m) 36-44 mg de vitamina B3.

7. Método para preparar un producto liofilizado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
método que comprende:

a1) preparar una solución vitamínica hidrosoluble que comprenda agua, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina B9, vitamina B5, vitamina B7 y vitamina B3;
a2) esterilizar la solución vitamínica hidrosoluble preparada en la etapa a1) para obtener una solución vitamínica hidrosoluble esterilizada;
a3) preparar una emulsión base que comprenda el componente oleoso, la vitamina A, la vitamina D (preferiblemente la vitamina D3), vitamina E y vitamina K1;
a4) esterilizar la emulsión base preparada en la etapa a3) para obtener una emulsión base esterilizada;
a5) combinar la solución vitamínica hidrosoluble esterilizada obtenida en la etapa a2) y la emulsión base esterilizada obtenida en la etapa a4) para obtener una emulsión completa;
a6) liofilizar la emulsión completa obtenida en la etapa a5) para obtener el producto liofilizado.

8. Método para preparar una emulsión reconstituida como se define en la reivindicación 6,
comprendiendo el método añadir agua a un producto liofilizado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Utilización de un producto liofilizado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una emulsión reconstituida como se define en la reivindicación 6 como un suplemento vitamínico, preferiblemente un

suplemento multivitamínico.

- 5 10. Producto liofilizado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o emulsión reconstituida como se define en la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento o prevención de una deficiencia vitamínica, preferiblemente una deficiencia en múltiples vitaminas, en un individuo.
- 10 11. Utilización de una emulsión lipídica como sustrato para la preparación de un producto liofilizado según la reivindicación 1, en el que la emulsión lipídica comprende 0,1-10 % en peso de un componente oleoso, basado en el peso total de la emulsión lipídica.
- 15 12. Utilización según la reivindicación 11, en el que la emulsión lipídica comprende además vitamina A, vitamina D (preferiblemente vitamina D3), vitamina E, vitamina K1, vitamina C, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B5, vitamina B6, vitamina B7, vitamina B9, y vitamina B12.
- 20 13. Utilización según la reivindicación 11 o 12, en el que la cantidad de vitaminas en la emulsión lipídica es del 3-9 % en peso, preferiblemente del 4,5-8,0 % en peso, particularmente preferible del 5,5-7,0 % en peso, basado en el peso total de la emulsión lipídica.
14. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que el producto liofilizado es un producto liofilizado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

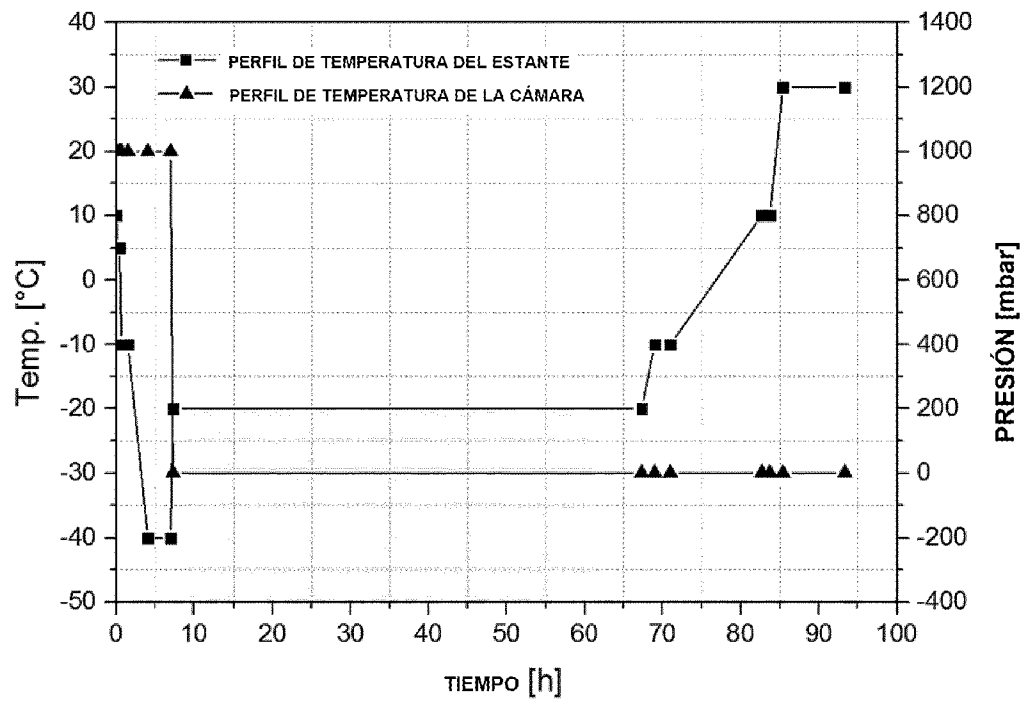


FIG. 1

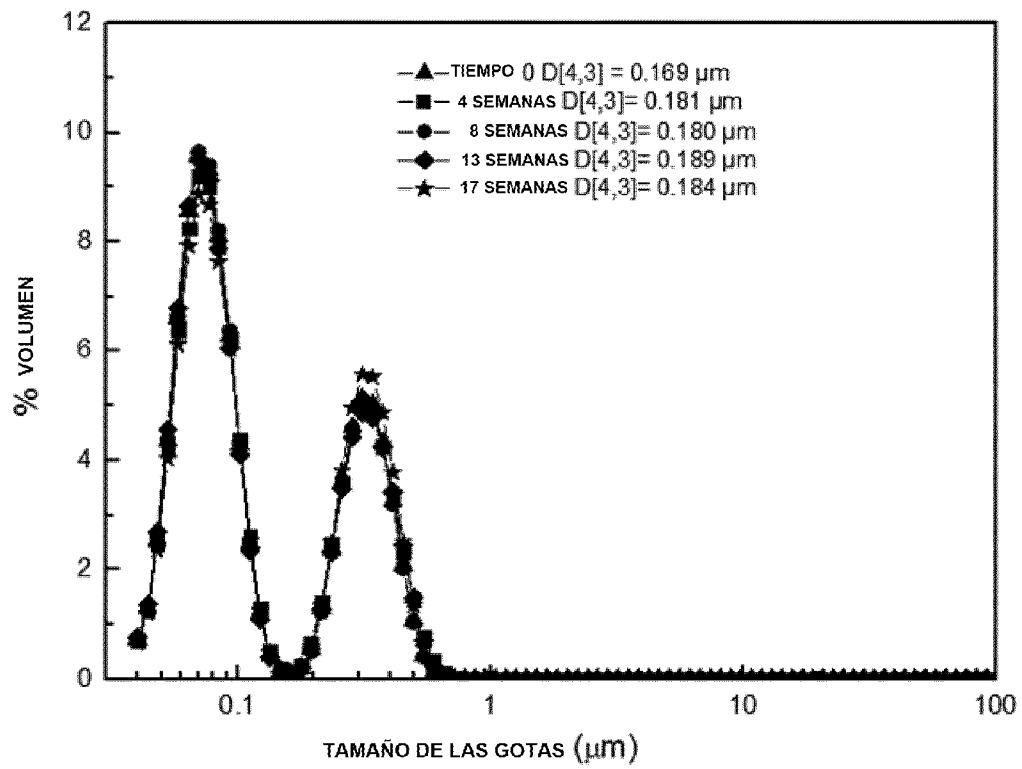


FIG. 2