

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 142**

51 Int. Cl.:

A61K 33/26	(2006.01)
A61K 33/42	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 31/70	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2006 PCT/US2006/048772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2007 WO07075877**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06847907 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 1973552**

54 Título: **Composición de nutrición parenteral que contiene hierro**

30 Prioridad:

23.12.2005 US 753815 P

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

26.09.2017

73 Titular/es:

**GUPTA, AJAY (100.0%)
12804 HERITAGE PLACE
CERRITOS, CA 90703, US**

72 Inventor/es:

GUPTA, AJAY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 634 142 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición de nutrición parenteral que contiene hierro

Campo de la invención.

La invención se refiere a una composición que contiene hierro biodegradable adecuada para nutrición parenteral.

5 Antecedentes de la invención.

La nutrición parenteral (NP), también conocida como hiperalimentación parenteral, es un tratamiento médico que suministra composiciones para mantener la nutrición intravenosamente, y está indicada para una variedad de trastornos de mamíferos, tales como cáncer, enfermedades gastrointestinales, grandes quemaduras corporales, heridas extendidas, y SIDA. La nutrición parenteral parcial suministra solo parte de las necesidades nutricionales diarias, complementando la ingesta oral. Muchos pacientes hospitalizados reciben disoluciones de dextrosa o aminoácidos por este método. El tratamiento de nutrición parenteral total (NPT) suministra todas las necesidades nutricionales diarias intravenosamente, circunvalando el estómago. La NPT se puede usar después de una cirugía, cuando no es posible la alimentación por la boca o usar el estómago, cuando el sistema digestivo de un paciente no puede absorber nutrientes debido a una enfermedad crónica, o, si no se puede lograr la nutrición mediante alimentación enteral y complementación. Los niños prematuros y enfermos a menudo necesitan periodos prolongados de NPT.

Las composiciones para nutrición parenteral generalmente contienen al menos agua, glucosa, aminoácidos, y opcionalmente grasas emulsionadas. Pueden estar asépticamente compuestas de disoluciones de aminoácidos, disoluciones de dextrosa, y/o emulsiones de lípidos. Las composiciones para NP además pueden contener vitaminas, electrolitos y elementos esenciales en traza.

Las composiciones para NP generalmente contienen solo cantidades insignificantes de hierro. Debido a preocupaciones sobre incompatibilidad y toxicidad, el hierro no se añade de manera rutinaria a mezclas de NP.

Los pacientes que requieren NPT pueden desarrollar anemia por deficiencia de hierro a pesar de la administración de nutrientes hematopoyéticos (p. ej., folato, vitamina B₁₂, piridoxina, ácido ascórbico, cobre, zinc, y aminoácidos). La deficiencia en hierro es una causa primaria de anemia en pacientes que reciben NPT y refleja la incapacidad del paciente para compensar las pérdidas de sangre asociadas con las enfermedades señaladas, cirugías múltiples, o flebotomías frecuentes.

La deficiencia en hierro se corrige mediante la administración de compuestos que contienen hierro. En general, sujetos sanos que sufren de deficiencias de hierro ingieren preparaciones orales que contienen sales de hierro como un medio seguro, barato y eficaz de rellenar las reservas de hierro. Los pacientes, sin embargo, a menudo no hacen un uso adecuado de los complementos orales de hierro debido a que se asocian con efectos secundarios gastrointestinales, p. ej., náuseas, vómitos, hinchazón, incomodidad, indigestión, acidez de estómago, y estreñimiento. En pacientes que reciben NPT, la administración oral de hierro puede no ser viable o bien debido a factores mecánicos que excluyen el uso de nutrición enteral también excluyen el uso de hierro oral y/o enteral, o bien pacientes que no son capaces de absorber hierro oral, tal como pacientes con síndrome de malabsorción. Además, la administración oral de hierro comúnmente está asociada con efectos secundarios gastrointestinales desagradables y/o dañinos dando como resultado por tanto un uso deficiente.

Se han sugerido diversas formas de hierro para administración intravenosa, que incluyen, a modo de ejemplo, compuestos de hierro ferroso de bajo peso molecular, tal como citrato ferroso o gluconato ferroso, un enlace de hierro a materiales poliméricos, tal como dextrano de hierro y sacarato de hierro. Las formulaciones que contienen sales de hierro sencillas, tales como cloruro, sulfato o ascorbato de hierro, se consideran demasiado tóxicos para administración parenteral, ya que la transferencia de estas sales de hierro a la sangre del paciente libera hierro libre, es decir, hierro que no está unido a un ligando natural o sintético, tal como transferrina o ferritina. El hierro libre, o en su estado de oxidación +2 (ferroso) o +3 (férrico), es un elemento de transición capaz de catalizar la generación de radicales libres y peroxidación de lípidos. El ion ferroso (Fe(II)) es un reactivo, y mediante una serie de reacciones redox cíclicas, conducen a la producción de radicales hidroxilo muy reactivos por la reacción de Fenton, o radicales alcoxi y peroxilo a partir de la rotura de peróxidos de lípidos. Del mismo modo, el ion acuoso férrico (Fe(III)) muy cargado tiende a precipitar a pH fisiológico debido a las reacciones de hidrólisis para formar hidróxidos insolubles, y sus interacciones con proteínas de plasma pueden dar como resultado su desnaturalización y precipitación parcial. Todas estas reacciones son tóxicas con efectos adversos graves y han evitado el uso clínico de sales de hierro ferroso y férrico convencionales en formulaciones que se administran intravenosamente.

Los compuestos de hierro coloidal que son complejos de hierro-hidrato de carbono actualmente están formulados para administración parenteral de hierro. En Estados Unidos, los compuestos de hierro coloidal aprobados por U.S. Food and Drug Administration para administración intravenosa incluye dextrano de hierro (INFeD®, Watson Pharma, Inc.; Dexferrum®, American Regent, Inc.), gluconato de hierro (Ferrlecit®, Watson Pharma, Inc.), o sacarosa de hierro (Venofer®, American Regent, Inc.). La administración intravenosa de compuestos de hierro coloidal tales como esos se sabe que causan efectos adversos graves, que incluyen dolor, reacciones anafilactoides graves y/o que ponen en riesgo la vida, toxicidad orgánica, liberación de hierro catalíticamente activo que está asociado con riesgo

más alto de exacerbación de infección y posiblemente cáncer, y estrés oxidativo e inflamación crónica que está asociada casualmente con aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, e infartos (*Physicians' Desk Reference*, 58th Ed., páginas 568-570, 3319-3322 (2004)). Además, las formulaciones parenterales que contienen preparaciones convencionales de hierro coloidal tienen fuerte potencial citotóxico, pero muy variable (Zager *et al.*, 2004, *Kidney Intl.* 66: 144-156). Zager *et al.* concluyen que las formulaciones parenterales de complejos de hierro coloidal tienen fuerte potencial que se puede mostrar a concentraciones de hierro clínicamente relevantes. La persistencia de complejos de hierro polimérico en la circulación durante varios días después de fusión intravenosa permite que lo tomen los microorganismos y por tanto favorece el crecimiento microbiano. Estudios recientes también han mostrado que la administración intravenosa de compuestos de hierro coloidal se pueden asociar con una morbilidad y mortalidad incrementadas de infecciones (Collins *et al.*, 1998, *J. Am. Soc. Nephrol.* 9: 205A). Por lo tanto, el uso de hierro coloidal intravenoso requiere monitorización atenta de respuestas adversas de pacientes con cada administración.

Se ha propuesto que al mantener nutrición parenteral los pacientes reciban complementos de hierro polimérico intravenoso. Un estudio prospectivo para evaluar la dosis de dextrano de hierro intravenoso (Imferon®, Merrill National Laboratories, Cincinnati, Ohio, EEUU) que se necesita para restaurar los niveles de hierro en el suero en pacientes que reciben NPT mostró que 87,5-175 mg/semana de hierro aumentaba eficazmente los niveles de hierro del suero durante un periodo de 3 semanas (Norton *et al.*, 1983, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 7:457-461). Para facilitar la administración se ha administrado dextrano de hierro polimérico como un aditivo de mezclas de nutrición parenteral (Porter *et al.*, 1988, *Journal of American College of Nutrition* 7(2):107-110).

La compatibilidad del hierro con mezclas de nutrición parenteral, sin embargo, no se ha establecido claramente. Un estudio ha mostrado 1 día de compatibilidad de citrato ferroso, una sal ferrosa monomérica, con un componente de nutrición parenteral único, disolución de aminoácidos (Sayers *et al.*, 1983, *J. Parenter. Enteral Nutr.* 7(2): 117-120). Un segundo estudio ha mostrado compatibilidad de dextrano de hierro con mezclas parenterales aminoácidos-dextrosa (Wan *et al.*, 1980, *Am. J. Hosp. Pharm.* 37: 206-210). Por el contrario, varios estudios encontraron que dextrano de hierro añadido a formulaciones de NPT causaron descomposición de la mezcla, coalescencia de gotas de lípidos, y rotura y precipitado del componente lipídico (Driscoll *et al.*, 1995, *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 52:623-634; Vaughan *et al.*, 1990, *Am. J. Hosp. Pharm.* 47:1745-1748). Se ha analizado el efecto de dextrano de hierro coloidal sobre la estabilidad de emulsiones de nutrición parenteral (NP) (Driscoll *et al.*, 1995, *supra*). Driscoll *et al.* (1995, *supra*) determinaron que el contenido de catión trivalente que deriva de dextrano de hierro coloidal era la única variable que afectaba a la estabilidad de emulsiones nutricionales, representando aproximadamente 60% de un incremento potencialmente peligroso en los tamaños observados de las partículas de grasa. Además, un porcentaje de partículas de grasa grandes (es decir, partículas de grasa más grandes de 5 µm de diámetro; PFAT5) que fuera mayor de 0,4% se observó que estaba asociado con emulsiones de NP inestables y alteración de su integridad.

El etiquetado del producto para una de las formulaciones que contienen hierro coloidal convencional advierte específicamente de que la formulación no se debe añadir a disoluciones de nutrición parenteral para administración intravenosa (*Physicians' Desk Reference*, 58th Ed., páginas 568-570, 3319-3322 (2004)). También hay preocupación de que la administración prolongada de hierro en nutrición parenteral puede tener efectos adversos indeseables. Se ha informado de exceso de hierro en niños que reciben complemento de hierro prolongado en NPT (Ben Hariz *et al.*, 1993, *J. Pediatr.* 123: 238-241). Como consecuencia, hay una necesidad de un método alternativo y más fisiológico de administrar hierro biodisponible intravenosamente como un componente de una composición de nutrición parenteral. La presente invención resuelve esa necesidad.

Gupta, A. *et al.* describen en "Treatment of iron deficiency anemia: Are monomeric iron compounds suitable for parenteral administration?" (*J. LAB CLIN MED.*, vol. 136, páginas 371 a 378, XP 002667367, DOI: 10.1067/mlc.2000.110368, 01.11.2000) que la administración parenteral de pirofosfato férrico a pacientes con diálisis es ventajosa para equilibrar la demanda de hierro de un individuo. Lo mismo se propone en la patente de EEUU 6.779.468 B1.

Se ha revisado el fenómeno relacionado con la estabilidad de la emulsión y métodos para el estudio de la estabilidad de emulsiones de grasa en mezclas de nutrición parenteral total (Washington *et al.*, 1990, *Int. J. Pharm.*, vol. 66, nº 1-3, páginas 1-21).

Comenzando a partir de este estado de la técnica el objeto de la presente solicitud es proporcionar una composición adecuada para nutrición parenteral que al mismo tiempo afecte a la cantidad de hierro del cuerpo humano. Además es el objeto de la presente solicitud proporcionar un método para preparar dicha composición, un uso de tal composición y un kit que incluya tal composición.

Compendio de la invención.

Los objetos anteriormente mencionados se solucionan mediante una composición adecuada para nutrición parenteral que comprende: una cantidad eficaz terapéuticamente de pirofosfato férrico soluble, lípidos, aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente; y mediante el método según la reivindicación 6, el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento según las reivindicaciones 8 o 9 y un kit según la reivindicación 12. Mejoras ventajosas de la invención son el contenido de las correspondientes reivindicaciones dependientes.

La invención proporciona una composición que comprende hierro biodisponible adecuado para nutrición parenteral. La composición comprende una cantidad eficaz terapéuticamente de pirofosfato férrico soluble; aminoácidos; hidratos de carbono; un vehículo aceptable farmacéuticamente y la composición además comprende lípidos. La composición se caracteriza por estabilidad físico-química. En una realización, la composición es estable físico-químicamente durante al menos 24 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C.

En una realización de la invención, el tamaño medio de gotas de la composición es menor de aproximadamente 500 nanómetros durante al menos aproximadamente 30 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C. En una realización, el tamaño medio de gotas de la composición es menor de aproximadamente 285 nanómetros durante al menos aproximadamente 30 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C.

En otra realización, la distribución del tamaño del glóbulo de la composición, expresado como el porcentaje volumen-peso de grasa mayor de 5 µm en la composición, es menor de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 30 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C. Aún en otra realización, la distribución del tamaño del glóbulo de la composición, expresado como el porcentaje volumen-peso de grasa mayor de 5 µm en la composición, es menor de aproximadamente 0,03% a aproximadamente 30 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C.

En una realización de la invención, se añade pirofosfato férrico soluble a la composición de modo que el contenido de hierro presente en la composición está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/l a aproximadamente 150 mg/l.

En ciertas realizaciones de la composición de la invención, los aminoácidos están presentes en el intervalo de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7% (p/v), y los hidratos de carbono están presentes en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% (p/v). En algunas realizaciones de la invención, los hidratos de carbono comprenden dextrosa. La composición comprende lípidos, en la que ciertas realizaciones de la invención los lípidos están presentes en el intervalo de aproximadamente 2% a aproximadamente 5% (p/v).

Se proporciona un método para preparar una composición adecuada para nutrición parenteral, que comprende combinar asépticamente pirofosfato férrico soluble, aminoácidos, hidratos de carbono, un vehículo aceptable farmacéuticamente y lípidos.

También se proporciona un método para proporcionar nutrición parenteral que comprende hierro biodisponible, mediante la administración a un individuo, de una composición según la presente invención.

Se proporciona un método más para proporcionar nutrición parenteral que comprende hierro biodisponible a un individuo. El método comprende la administración intravenosa de una primera composición que comprende aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente, y la administración intravenosa de una primera composición que comprende lípidos. Al menos una de la primera o segunda composición contiene FePPi soluble.

Se proporciona un kit para proporcionar nutrición parenteral que comprende un primer contenedor que contiene una primera composición que comprende aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente, un segundo contenedor que contiene una segunda composición que comprende lípidos. Al menos una de la primera y segunda composición contiene FePPi soluble, o dicho FePPi soluble está contenido en el kit en un tercer contenedor para adicionar al primer o segundo contenedor.

40 Descripción detallada de la invención.

Definiciones.

Como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un”, “uno” y “el” incluyen el plural, a menos que el contexto claramente indique lo contrario.

El término “individual” (como en el sujeto de un tratamiento) se refiere tanto a mamíferos como a no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos, primates no humanos, ganado, caballos, ovejas, cerdos y cabras.

Como se usa en la presente memoria, “hierro biodegradable” se refiere a hierro en una forma química y física que permite que sea absorbido y usado por el cuerpo de un organismo.

Como se usa en la presente memoria, un “material instruccional” incluye una publicación, una grabación, un diagrama, o cualquier otro medio de expresión que se puede usar para comunicar la utilidad del kit para el uso para el que se diseñó poniendo en práctica un método de la invención. El material instruccional del kit de la invención puede, por ejemplo, fijarse a un contenedor que contiene la composición o expedirse junto con un contenedor que contiene la composición. Alternativamente, el material instruccional se puede expedir separadamente del contenedor con la intención de usar el material instruccional y la composición de manera conjunta en el recipiente.

Los términos “estéril” y “esterilizado” como se usa en la presente memoria tienen sus significados convencionales

según entienden los expertos en la técnica cuando se refiere a esterilidad requerida farmacéuticamente para preparaciones intravenosas. La esterilización se logra convencionalmente, o bien por aplicación de calor (p. ej., esterilización con vapor a alta presión o esterilización con vapor a alta temperatura y corto tiempo) o a través del uso de filtros que tienen un tamaño de poro suficientemente pequeño para excluir patógenos.

- 5 El término “adecuado para inyección intravenosa” según se usa en la presente memoria tiene su significado convencional según entienden los expertos en la técnica cuando se refiere a una composición que reúne los requisitos generales para disoluciones para inyección según se presenta en el capítulo general de la farmacopea de EEUU titulado “Injections” (U.S. Pharmacopeia, U.S. Pharmacopeias Convention, Inc., Rockville, MD, 2004).

- 10 Los términos “tratar” y “tratamiento” y similares se usan en la presente memoria para referirse generalmente a la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir o prevenir parcialmente una enfermedad, síntoma o su estado y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad, estado, síntoma, o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término “tratamiento” como se usa en la presente memoria engloba cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un humano e incluye: (a) evitar que se de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; (c) aliviar la enfermedad, causar regresión de la enfermedad y/o sus síntomas o estados, o (d) volver la concentración a un valor clínico en el intervalo normalmente encontrado en un sujeto.

- 15 La frase “terapéuticamente eficaz” está dirigida a calificar la cantidad de pirofosfato férrico soluble para usar en la terapia administrada intravenosamente que logrará el objetivo de proporcionar una concentración biológicamente disponible (es decir, biodisponible) de hierro férrico para lograr calmar, mitigar, reducir o evitar, por ejemplo, un trastorno de deficiencia de hierro, mientras que evita efectos secundarios adversos típicamente asociados con sales de hierro convencionales de bajo peso molecular o preparaciones poliméricas de hierro sacarato.

- 20 Mediante el término “composición para nutrición parenteral” se refiere a una composición de hiperalimentación para administración intravenosa que comprende uno o más componentes seleccionados a partir del grupo que consiste en una disolución de hidratos de carbono, una disolución de aminoácidos, y lípidos.

- 25 Mediante el término “compatible físico-químicamente” con respecto a un componente de una composición de nutrición parenteral se refiere a que no se observa una alteración de la composición, según se determina por la observación de separación de fase, precipitado, formación de partículas, un incremento en el porcentaje de glóbulos lipídicos con un diámetro mayor de 5 μm según se mide por dispersión de luz, obscuración de luz, o técnicas de medición de partículas, o similares.

- 30 Se entiende que cualquiera y todo el total o parcial de los números enteros entre cualquier intervalo descrito en la presente memoria están incluidos en la presente memoria.

Composición para nutrición parenteral.

- 35 El inventor ha descubierto, inesperada y singularmente, que la composición para nutrición parenteral y el pirofosfato férrico soluble son compatibles físico-químicamente. Específicamente, las composiciones que contienen pirofosfato férrico soluble de la presente invención son estables físico-químicamente y no sufren degradación, incrementan el tamaño de los glóbulos de grasa, precipitado, o separación de fases al menos aproximadamente 30 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). Por el contrario, los complejos de hierro polimérico convencionales, cuando se componen asépticamente con mezclas de NP que contienen lípidos, causan degradación y descomposición de la mezcla de NP resultante, incrementa el tamaño de los glóbulos de grasa, precipitado, o separación de fases en unas pocas horas (Driscoll *et al.*, 1995, *supra*).

- 40 En consecuencia, la invención proporciona una composición que contiene hierro que es útil para terapias con nutrición parenteral y nutrición parenteral total. La composición comprende pirofosfato férrico soluble, aminoácidos, hidratos de carbono y además comprende lípidos. En una realización preferente, el hidrato de carbono es dextrosa. Los componentes de la composición están presentes en cantidades eficazmente nutricionales, según se ejemplifica de aquí en adelante.

- 45 La terapia de nutrición parenteral de hierro a dosis baja, según se proporciona administrando la mezcla para nutrición parenteral que contiene pirofosfato férrico soluble de la presente invención, proporcionar numerosos beneficios al recipiente. La mezcla para nutrición parenteral que contiene pirofosfato férrico soluble proporciona una transferencia lenta, continua de hierro biocompatible al paciente durante la infusión. La cantidad de hierro en la mezcla se puede ajustar instantánea y repetidamente según las necesidades del paciente. Una vez que se alcanza el estado estacionario, los pacientes probablemente necesitan monitorización menos intensa de las reservas de hierro que los pacientes que reciben terapia oral o convencional intravenosa con hierro coloidal.

- 50 Después de la administración intravenosa, los compuestos de hierro coloidal convencional de la técnica previa (p. ej., dextrano de hierro, sacarosa de hierro y gluconato de hierro (M_r45 – 350 kDa) se deben procesar en el sistema reticuloendotelial del recipiente antes de que el hierro se envíe por la transferrina. En general, sólo aproximadamente 50-85% del hierro que se suministra intravenosamente como un complejo de hierro coloidal está biodisponible y se

utiliza para generación de hemoglobina (Gupta *et al.*, 2000, J. Lab. Clin. Med. 136:371-378). Por el contrario, las composiciones que contienen pirofosfato férrico soluble de la presente invención salen de la circulación más rápidamente, ya que el pirofosfato férrico se une directamente a la transferrina. Cuando el pirofosfato férrico se administra a pacientes por vía de una mezcla de nutrición parenteral según la presente invención, se facilita la administración lenta del hierro, y el estado del hierro es más fácil de monitorizar. Además, las composiciones para nutrición parenteral de la invención se administran fácilmente a pacientes en su domicilio. En los pacientes que reciben NPT, la administración de hierro oral puede no ser factible bien porque los factores mecánicos que excluyen el uso de nutrición enteral también excluyen el uso de hierro oral y/o enteral, o bien porque los pacientes no son capaces de absorber hierro oral, tales como pacientes con síndrome de malabsorción. Además, la administración de hierro comúnmente está asociada a efectos gastrointestinales secundarios desagradables y/o dañinos dando como resultado por tanto pobre cumplimiento terapéutico. Mediante la eliminación o reducción de la necesidad de complemento oral de hierro y por tanto la carga de pastillas, la composición para nutrición parenteral de la presente invención probablemente mejorará la calidad de vida e incrementará el cumplimiento terapéutico de otras medicaciones.

La composición de la invención en una realización es una mezcla de pirofosfato férrico soluble y una preparación de nutrición parenteral convencional. Las preparaciones de nutrición parenteral convencional pueden contener una variedad de componentes nutricionales, que son variadas en base a las necesidades particulares del recipiente individual. Como conoce el experto en la técnica, se deben considerar factores específicos cuando se selecciona una formulación parenteral apropiada. Las variables del paciente incluyen pero no son limitantes: estado y requerimientos nutritivos, equilibrio de electrolitos, capacidad digestiva y de absorción, estado de la enfermedad, función renal, y terapia con medicamentos o drogas. Un experto en la técnica está familiarizado con la determinación de la formulación parenteral adecuada para una persona con necesidad de nutrición parenteral y hacer eso es rutinario en la técnica.

Las preparaciones para nutrición parenteral convencionales útiles para preparar las composiciones que contienen hierro de la invención generalmente proporcionan las siguientes cantidades de componentes diariamente: agua de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mililitros por kilogramo de peso corporal (ml/kg); energía de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 kilocalorías por kilogramo de peso corporal (kcal/kg), dependiendo del gasto energético del paciente; y aminoácidos de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3,0 gramos por kilogramo de peso corporal (g/kg), dependiendo del grado de catabolismo del paciente. La energía se proporciona principalmente por hidratos de carbono y componentes lipídicos de la composición para nutrición parenteral. Componentes opcionales incluyen vitaminas, minerales y electrolitos.

Como consecuencia, las preparaciones para nutrición parenteral clínicamente útiles que se usan para preparar la composición de la invención se pueden componer asépticamente para contener aminoácidos (intervalo, 2,5-7% (p/v)) e hidratos de carbono, tales como glucosa o dextrosa hidratadas, (intervalo, 5-20% (p/v)). Los lípidos generalmente están presentes en la forma de una emulsión (intervalo, 2-5% (p/v)). Aditivos, tales como disoluciones de elementos en trazas y disoluciones de multivitaminas que no contienen hierro, se incluyen opcionalmente. La composición de la invención además comprende pirofosfato férrico soluble en una cantidad eficaz terapéuticamente. Aproximadamente 15-20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrolla hipertrigliceridemia. Algunos de estos pacientes con pancreatitis aguda o fulminante prolongada no se pueden alimentar oralmente durante periodos prolongados y requieren nutrición parenteral. La administración de lípidos, como un componente de la mezcla de nutrición parenteral, debería estar contraindicado en tales pacientes. Para pacientes en los que está contraindicado la administración de lípidos, las preparaciones para nutrición parenteral se pueden componer asépticamente para contener aminoácidos (intervalo, 2,5-7% (p/v)) e hidratos de carbono, tales como glucosa o dextrosa hidratadas, (intervalo, 5-20% (p/v)); pero carecen de lípidos. Aditivos, tales como disoluciones de elementos en trazas y disoluciones de multivitaminas que no contienen hierro, opcionalmente se pueden incluir y la composición además puede comprender pirofosfato férrico soluble en una cantidad terapéuticamente eficaz.

Pirofosfato férrico soluble.

El pirofosfato férrico es un compuesto de hierro monomérico que está disponible en dos formas diferentes. El pirofosfato férrico puro ("FePyP") es un polvo castaño que tiene la fórmula molecular $Fe_4(P_2O_7)_3$, un peso molecular (PM) de 745,2, y n° de Reg CAS 10058-44.3. FePyP es soluble en agua. La segunda forma, pirofosfato férrico soluble ("FePPi" soluble) es un polvo de verde a amarillo verdoso, tiene una composición molecular de $(Citrato)_4 \cdot 2Fe \cdot (P_2O_7) \cdot xNa$, n° de Reg CAS 1332-96-3, y un peso molecular aproximado de aproximadamente 1000-1500. FePPi soluble es un quelato en el que el hierro férrico es quelado a pirofosfato y citrato. La solubilidad de FePPi soluble en agua es mayor de 1.000 mg/ml, y por tanto excede la solubilidad que se necesita para el agotamiento de hierro en dosis bajas vía administración por nutrición parenteral. Por tanto, FePPi soluble difiere de FePyP en su composición, color, peso molecular, y solubilidad en agua.

FePPi soluble se da como perlas o gránulos o polvo delgado, verde manzana, a escala transparente. FePPi soluble se puede preparar por un número de modos conocidos en la técnica, que incluye tratar citrato férrico con pirofosfato sódico en disolución (*Ferri Pyrophosphas Solubilis*, en la farmacopea de EEUU, vol. 8, Nueva York, 1907, p. 161) o reaccionando químicamente FePyP con ácido cítrico e hidróxido sódico. FePPi soluble está disponible comercialmente como un químico de calidad alimentaria (Dr. Paul Lohmann Chemische Fabrik GmbH, Emmerthal, Alemania).

FePPi soluble tiene un peso molecular variable y contiene una cantidad variable de hierro, que está en el intervalo de 10,5 a 12,5% (p/p). Debido a la variabilidad en el porcentaje del contenido de hierro es práctica rutinaria en la técnica referirse al contenido de elemento hierro mejor que a la cantidad correspondiente del quelato o complejo de hierro ya que esto es la cantidad de hierro que es clínicamente relevante. Por lo tanto, en esta solicitud, a menos que se indique otra cosa, la cantidad de pirofosfato férrico soluble se refiere a la cantidad de elemento hierro proporcionado por el quelato, y no la cantidad de quelato en sí mismo. La concentración de FePPi soluble en la composición para nutrición parenteral de la invención dependerá de las necesidades del recipiente. El cálculo del hierro que se necesita es muy conocido por los expertos en la técnica. Generalmente, la concentración de elemento hierro (como pirofosfato férrico soluble) en la composición para nutrición parenteral de la invención está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 150 mg/l (que corresponde a aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 0,015% (p/v)), y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/l, o según necesite el recipiente. El experto en la técnica está familiarizado con la valoración de la deficiencia de hierro y la determinación de la cantidad necesaria para llenar los almacenes de hierro en pacientes con deficiencia de hierro y mantener las reservas de hierro en aquellos en que las pérdidas de hierro no se pueden compensar mediante la dieta o formulaciones nutricionales (Norton *et al.*, 1983, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 7: 457-461). En las realizaciones más preferentes solo aproximadamente 5-25 mg de hierro se inyectan al día. El hierro se puede administrar diariamente con la mezcla para nutrición parenteral cuando un paciente es deficiente en hierro. Por otro lado, cuando el objetivo es mantener al paciente en un estado completo de hierro, se puede añadir hierro a la NP en días alternativos o infrecuentemente una vez a la semana o incluso una vez cada dos semanas. Métodos convencionales para valorar el estado del hierro incluyen medición de ferritina, capacidad de ligar el hierro total, saturación de transferrina, índice de hemoglobina glóbulos rojos en sangre. Como con cualquier componente de la composición de la invención, es preferente reevaluación periódica de las necesidades del paciente para complementar con hierro.

Lípidos.

Los lípidos en la composición para nutrición parenteral de la invención generalmente se proporcionan en la forma de una emulsión lipídica que comprende aceite animal y/o vegetal y un agente emulsionante. El aceite ventajosamente comprende una fuente de ácidos grasos esenciales (ácido linoleico y ácido linoléico).

Aceites útiles para la preparación de una emulsión lipídica adecuada como el componente lipídico en la composición para nutrición parenteral incluye, pero no son limitantes, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de pescado y triglicéridos de cadena media. Los métodos para extraer y refinar aceites animales o vegetales son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, solicitud de patente internacional número PCT/CA00/00028 describe un método para refinar aceites animales o vegetales usando calor bajo. El uso de métodos de baja temperatura minimiza la cantidad de óxidos dañinos y ácidos grasos trans que están presentes en el aceite purificado. Otros métodos están disponibles en la técnica y son bien conocidos por el experto en la técnica.

Los agentes emulsionantes útiles para preparar una emulsión lipídica adecuada como el componente lipídico en la composición para nutrición parenteral de la invención preferentemente son fosfolípidos de origen natural, sintético o semisintético. Ejemplos de tales fosfolípidos incluyen, pero no son limitantes, fosfatidilcolina de huevo, lecitina de huevo, lecitina de soja, L- α -dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPD), DL- α -dipalmitoil fosfatidiletanolamina (DPPE), y dioleoil fosfatidilcolina (DOPC).

Métodos para preparar emulsiones lipídicas que usan aceite purificado también son bien conocidas en la técnica. Véase por ejemplo la publicación de la patente de EEUU número 20060127491. En general, el núcleo del lípido primero se mezcla con un emulsionante y, opcionalmente, un antioxidante. Después la emulsión se prepara añadiendo lentamente esta fase oleosa en agua con agitación constante. Si se usa un modificador de osmolaridad, se añade al agua antes de mezclar con la fase de aceite. Se puede ajustar el pH en esta etapa, si es necesario, y se ajusta con agua el volumen final, si se necesita.

Las emulsiones lipídicas comercialmente disponibles útiles en la preparación de la composición para nutrición parenteral de la invención incluyen, pero no son limitantes, INTRALIPID y STRUCTOLIPID (Fresenius, Alemania), LIPOSYN, LIPOSYN II y LIPOSYN III (Hospira Inc.), TRAVAMULSION (Baxter), SOYACAL (Alpha Therapeutics) y LIPOFUNDIN (B. Braun MediacI Inc.). Estas emulsiones lipídicas están compuestas por un aceite vegetal, tal como aceite de soja o aceite de cártamo, un agente emulsionante, tal como fosfolípidos de huevo, glicerol, y agua. OMEGAVEN (Fresenius, Alemania) es una emulsión con 10% de aceite de pescado con un alto porcentaje de ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosapentanoico (DHA). Emulsiones lipídicas comercialmente disponibles se proporcionan típicamente a concentraciones de 10%, 20% y 30% (p/v). Una emulsión lipídica al 10% tiene aproximadamente 1,1 kcal por mililitro (kcal/ml). Una emulsión lipídica al 20% tiene aproximadamente 2,0 kcal/ml y una emulsión lipídica al 30% tiene aproximadamente 2,9 kcal/ml.

Las guías nacionales actuales recomiendan limitar la ingesta de grasa a menos de 30% del total de kcal diarias. Las composiciones para nutrición parenteral de la invención preferentemente comprenden entre aproximadamente 2% a aproximadamente 5% (p/v) de lípidos. Este intervalo corresponde de aproximadamente 0,2 kcal/ml a aproximadamente 0,55 kcal/ml, que generalmente es suficiente para satisfacer los requerimientos diarios para kcal que derivan de lípidos de un paciente.

Hidratos de carbono.

Los hidratos de carbono son la fuente más importante de energía en nutrición parenteral. Cualquier hidrato de carbono (CHO) que se metabolice y utilice como una fuente de calorías *in vivo* se puede usar en la composición de la invención. El hidrato de carbono puede ser sencillamente monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos, o hidratos de carbono complejos. Las fuentes de hidratos de carbono que se pueden utilizar en la formulación de la invención incluyen almidones hidrolizados o no hidrolizados. Ejemplos de hidratos de carbono útiles en la composición de la invención incluyen, pero no son limitantes, glucosa, particularmente D-glucosa (dextrosa); fructosa; maltodextrina; jarabe de maíz; almidón de maíz; y xilitol. En una realización, el hidrato de carbono comprende D-glucosa. En otra realización, el hidrato de carbono comprende D-glucosa hidratada.

5 La composición para nutrición parenteral de la invención preferentemente comprende de aproximadamente 5% aproximadamente 20% (p/v) de hidratos de carbono. Este intervalo generalmente es suficiente para proporcionar los requerimientos diarios de kcal que derivan de hidratos de carbono de un paciente. Dependiendo de las necesidades del recipiente, los hidratos de carbono pueden proporcionar, por ejemplo, entre de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% del total de kcal diarias, y preferentemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 60%. La dextrosa para uso intravenoso proporciona 3,4 kcal/gramo. El valor calórico de otros hidratos de carbono es conocido en la técnica o se determina rápidamente usando métodos convencionales de la técnica. Fuentes comercialmente disponibles de dextrosa adecuadas para usar en una composición para nutrición parenteral de la invención típicamente están en el intervalo de aproximadamente 10% a aproximadamente 70% (p/v) de dextrosa en disoluciones estériles, no pirogénicas, hipertónicas, acuosas.

20 Aminoácidos.

Los L-aminoácidos proporcionan una fuente biológicamente disponible de nitrógeno. Preferentemente, el componente de aminoácido de la composición para nutrición parenteral de la invención comprende los aminoácidos, particularmente los L-aminoácidos que no puede producir el cuerpo. Esos nueve aminoácidos esenciales son isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, histidina y valina. También se pueden incluir los aminoácidos no esenciales, tales como alanina, glicina, arginina, prolina, tirosina, ácido glutámico, ácido aspártico, y serina. La glutamina es importante metabolismo estresado, tal como puede darse debido a enfermedad grave, y por lo tanto es útil en composiciones para nutrición parenteral en algunas realizaciones. Los aminoácidos contenidos en los componentes aminoácidos pueden estar en forma libre o en una forma de una sal. Por lo tanto, como se usa en la presente memoria, "aminoácido" incluye la forma libre y la forma de sal. Un ejemplo de una sal de un aminoácido es su sal con un ácido orgánico tal como ácido málico, ácido oleico, ácido acético, ácido glutámico o ácido clorhídrico.

La proporción de aminoácidos individuales en la composición de la invención no es particularmente limitante y se puede determinar según cualquier índice conocido en la técnica. Índice de ejemplo se describe, por ejemplo, en la patente de EEUU número 5.767.123.

35 Los aminoácidos están presentes en la composición de la invención en un intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 7% (p/v). Disoluciones de aminoácidos comercialmente disponibles útiles en la composición de la invención incluyen disoluciones especiales de aminoácidos AMINOSYN, AMINOSYN II y AMINOSYN (Hospira Inc.), FREAMINE II (B. Braun Medical), AMINVEN (Fresenius Kabi, Alemania) y PRIMENE y SYNTHAMIN (Baxter Clintec).

Componentes adicionales.

40 La composición de la invención además puede comprender componentes opcionales que incluyen, pero no están limitados, vitaminas, electrolitos, minerales en trazas y medicamentos, tales como heparina, insulina y antagonistas H2.

Las vitaminas útiles en la composición parenteral de la invención incluyen tanto vitaminas solubles en grasa como vitaminas solubles en agua. Las vitaminas solubles en grasa incluyen retinol (vitamina A), 25-hidroxicolecalciferol (vitamina D), alfa y/o gamma tocoferol (vitamina E), y filoquinona (vitamina K). Las vitaminas solubles en agua incluyen tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), piridoxina (vitamina B6), niacina (vitamina B3), ácido fólico, cobalamina (vitamina B12), biotina, ácido pantoténico (vitamina B5), y ácido ascórbico (vitamina C). Las vitaminas se pueden proporcionar en cantidades diarias de acuerdo con los límites recomendados por la FDA para vitaminas intravenosas, según se muestra en la tabla 1, o según se necesite.

50 Tabla 1.

Vitamina	Cantidad diaria FDA
Tiamina	6 miligramos (mg)
Riboflavina	3,6 mg

Piridoxina	6 mg
Cobalamina	5 microgramos (mcg)
Niacina	40 mg
Ácido fólico	600 mcg
Ácido pantoténico	15 mg
Biotina	60 mcg
Ácido ascórbico	200 mg
Vitamina A	3.300 unidades internacionales (UI)
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI
Vitamina K	150 mcg

5 Los electrolitos útiles en una composición parenteral de la invención incluyen, por ejemplo, calcio, cloro, magnesio, fosfato, potasio, acetato, gluconato y sodio. Las guías para los requerimientos diarios de electrolitos se proporcionan en la tabla 2. El acetato se proporciona según se necesite para mantener el equilibrio ácido-base. Compuestos apropiados para proporcionar cualquier electrolito en particular son bien conocidos en la técnica.

Tabla 2.

Electrolito	Requerimiento diario
Sodio	60-150 mEq
Potasio	60-240 mEq
Cloro	60-150 mEq
Magnesio	8-24 mEq
Fosfato	15-30 mEq (o aproximadamente 7-10 mMol por 1.000 kcal)
Calcio	9-22 mEq

10 En una realización, la composición comprende cationes monovalentes (p. ej., sodio y potasio) en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 mEq/l y cationes divalentes (p. ej., calcio y magnesio) en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 mEq/l.

15 Los minerales en trazas útiles en una composición parenteral de la invención incluyen, por ejemplo, cromo, cobre, manganeso, selenio, yodo, molibdeno y cinc. Los minerales en trazas se proporcionan en cantidades diarias de acuerdo con los límites recomendados por la FDA o según se necesite. La cantidad diaria recomendada para minerales en traza intravenoso para la mayoría de los minerales en trazas comunes añadidos a composiciones parenterales para un adulto se muestra en la tabla 3.

Tabla 3.

Mineral en traza	Cantidad diaria recomendada para una adulto
Cromo	10-15 mcg
Cobre	0,3-0,5 mg
Manganeso	60-100 mcg
Selenio	20-60 mcg
Cinc	2,5-5,0 mg

Otros componentes opcionales que se pueden añadir a la composición de la invención incluyen, pero no son limitantes, nucleótidos, betacaroteno, carnitina, taurina, y medicamentos, tales como insulina, heparina y antagonistas de H₂ (p. ej., cloruro de ranitidina).

Preparación de composición para nutrición parenteral.

5 La preparación de la composición para nutrición parenteral de la invención aplica métodos convencionales para preparar composiciones asépticas adecuadas para administración intravenosa. En una realización, se mezclan asépticamente cantidades apropiadas de disoluciones concentradas estériles, por separado, de FePPi soluble, aminoácidos, hidratos de carbono, un vehículo aceptable farmacéuticamente, y lípidos, para preparar una composición para nutrición parenteral con la cantidad empleada de cada componente. En otra realización, se añade asépticamente FePPi soluble a una formulación de nutrición parenteral convencional ya mezclada. En un aspecto de la realización premezclada, la formulación de nutrición parenteral mezclada comprende aminoácidos e hidratos de carbono, y se complementa tanto con FePPi soluble como con lípidos para preparar una composición para nutrición parenteral de la invención. En otro aspecto, la composición para nutrición parenteral premezclada comprende lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono, y se complementa con FePPi soluble para preparar una composición que contiene FePPi soluble de la invención. Componentes opcionales, tales como vitaminas, minerales en trazas distintos de hierro y electrolitos, también se añaden asépticamente.

20 Como se muestra en la presente memoria, las composiciones para nutrición parenteral que contienen FePPi soluble mezclado de la invención son estables durante al menos 30 horas a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C). Por tanto, las composiciones se pueden preparar varias horas antes de la administración. Por ejemplo, si la composición está diseñada para una infusión de 24 horas, la composición se puede preparar aproximadamente 6 horas antes del comienzo de la infusión. Alternativamente, la composición se prepara inmediatamente antes de su uso. Por ejemplo, el pirofosfato férrico soluble se puede añadir a una composición para nutrición parenteral que comprende lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono en un vehículo aceptable farmacéuticamente inmediatamente antes de la administración, por ejemplo, en la cama del paciente. Ventajosamente, una composición para nutrición parenteral que contiene FePPi soluble de la invención es estable y se puede administrar con seguridad durante la duración de una infusión de 24 horas.

30 Las composiciones de esta invención se pueden formular en formas de dosis adecuadas para cualquier modo de administración intravenosa usando consideraciones convencionales de farmacia (Gennaro AR, Ed. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th Edition. Baltimore: Lippincott, Williams & Williams, 2.000). Las formulaciones usadas para administración parenteral pueden ser disoluciones, preferentemente disoluciones acuosas, emulsiones o implantes.

35 El FePPi soluble se puede añadir a la composición para nutrición parenteral a uno de sus componentes como una disolución acuosa estéril concentrada. Preferentemente la disolución de FePPi soluble es no pirogénica. Una disolución estéril de pirofosfato férrico soluble se prepara añadiendo pirofosfato férrico soluble a un vehículo aceptable farmacéuticamente con agitación y esterilizando la disolución que resulta. El vehículo farmacéutico preferentemente es agua, preferentemente agua esterilizada y no pirogénica. También se pueden emplear otros vehículos aceptables farmacéuticamente compatibles con la composición de hierro. Opcionalmente, el agua contiene un tampón para mantener el valor de pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 8. Opcionalmente, el pH de la disolución de FePPi soluble que resulta se ajusta con una disolución de hidróxido de un metal alcalino acuoso a cualquier valor de pH en el intervalo de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 8,0, y preferentemente aproximadamente 7,0. El hidróxido de metal alcalino es, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferentemente hidróxido de sodio.

45 En algunas realizaciones de la disolución de FePPi soluble, el vehículo farmacéutico es una disolución acuosa que contiene agua para inyección y uno o más auxiliares farmacéuticos y excipientes que se añaden con propósitos farmacéuticos convencionales, tales como incrementar la osmolaridad, actuar como antioxidante, y similares. La concentración de elemento hierro (como pirofosfato férrico soluble) en el vehículo farmacéutico generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/ml. Opcionalmente, durante la fabricación, el vehículo farmacéutico se gasifica con un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, para reducir la concentración de oxígeno en el vehículo farmacéutico y en la disolución de FePPi soluble que resulta. Opcionalmente, la exposición de la disolución resultante a la luz se limita durante la fabricación y almacenamiento. La disolución de FePPi soluble que resulta se esteriliza usando métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica farmacéutica. Las disoluciones estériles se envasan y almacenan en contenedores tales como ampollas, jeringas, viales, botellas de infusión, contenedores flexibles, etc. Estas condiciones de fabricación se pueden hacer por etapas por un experto en la técnica usando consideraciones completamente convencionales para preparar volúmenes pequeños y grandes.

55 Se puede usar una bolsa de cámaras múltiples para facilitar la composición aséptica de FePPi soluble y otras disoluciones para preparar la composición para nutrición parenteral de la invención. Tales contenedores de cámaras múltiples son muy conocidos en la técnica y son ventajosas para reducir el riesgo de contaminación y errores de mezclado, mientras que ofrece una preparación rápida y precisa de las mezclas. Las cámaras de la bolsa están separadas, por ejemplo, por tabiques, varillas de separación, válvulas frágiles u otros cierres que puedan abrir. Para mezclar las disoluciones, se abren los cierres, y se mezclan los contenidos de las cámaras. Por ejemplo, se contem-

60

pla una bolsa de tres cámaras que contiene una disolución estéril de FePPi en una cámara, una disolución estéril de hidratos de carbono en una segunda cámara y una disolución estéril de aminoácidos en una tercera cámara. Se proporciona espacio suficiente para permitir la adición de lípidos. También se contempla un método de una bolsa de tres cámaras en la que una cámara contiene lípidos, una segunda cámara contiene una disolución estéril de hidratos de carbono, y una tercera cámara contiene una disolución estéril de aminoácidos, y un contenedor por separado que comprende FePPi soluble. El FePPi soluble puede ser una disolución estéril, o en otra realización, está en una forma sólida que se puede solubilizar asépticamente con un excipiente aceptable farmacéuticamente antes de la adición a la composición para nutrición parenteral. De modo similar, se contempla una bolsa de cuatro cámaras, donde una cámara contiene una disolución estéril de FePPi soluble, una segunda cámara contiene una disolución estéril de hidratos de carbono, una tercera cámara contiene una disolución estéril de aminoácidos y una cuarta cámara contiene lípidos. Se pueden añadir otros componentes posteriormente a la mezcla o se pueden añadir a una disolución, por ejemplo, a la disolución de hidratos de carbono, antes del mezclado.

La invención además proporciona kits para realizar la presente invención. En una realización, se proporciona un kit que comprende un primer contenedor que contiene una primera composición que comprende aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente, y un segundo contenedor que contiene una segunda composición que comprende lípidos. Al menos una de la primera y segunda composición contiene FePPi soluble, o FePPi soluble está contenido en un contenedor separado para adicionar o bien al primer o al segundo contenedor. La cantidad combinada de FePPi soluble en el primer y segundo contenedor proporciona una cantidad de hierro eficaz terapéuticamente para el sujeto, en la forma de FePPi soluble. El kit se adapta para infusión intravenosa de la primera y segunda composición, cuando FePPi soluble está contenido en al menos uno de ellos. Opcionalmente el kit proporciona instrucciones para su uso, para proporcionar nutrición parenteral a un sujeto.

En otra realización de la invención, un kit comprende un único contenedor que comprende pirofosfato férrico soluble, aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, y un vehículo aceptable farmacéuticamente, y opcionalmente instrucciones para usar para proporcionar nutrición parenteral a un sujeto a través de la administración de la composición.

En otra realización, un kit comprende al menos FePPi soluble en un primer contenedor y lípidos en un segundo contenedor. El kit también comprende material de instrucciones relacionado con la preparación de una composición para nutrición parenteral que comprende FePPi soluble y lípidos presentes en el kit y exógenamente proporciona aminoácidos e hidratos de carbono. Esta realización del kit por lo tanto es útil con bolsas de doble cámara, donde una cámara comprende una disolución estéril de aminoácidos y la segunda cámara contiene una disolución estéril de hidratos de carbono. Tales bolsas de doble cámara están comercialmente disponibles. En otra realización, el kit además comprende una o más de una disolución estéril de aminoácidos y una disolución estéril de hidratos de carbono. En una realización, un kit comprende contenedores estériles separados de FePPi soluble, lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono, y material de instrucciones que describe la preparación de una composición para nutrición parenteral que usa los componentes proporcionados en el kit.

El FePPi soluble en los kits de la invención puede estar presente en el kit como una disolución estéril en un excipiente aceptable farmacéuticamente o en forma sólida que se puede solubilizar asépticamente con un excipiente aceptable farmacéuticamente antes de mezclar para preparar una composición para nutrición parenteral de la invención. Opcionalmente se proporciona un contenedor con un excipiente aceptable farmacéuticamente en el kit con FePPi soluble en forma sólida. Los lípidos en un kit de la invención preferentemente están en la forma de una emulsión de lípidos. El hidrato de carbono en un kit de la invención preferentemente es dextrosa.

Estabilidad físico-química.

La composición de la invención es estable físico-químicamente durante al menos aproximadamente 24 horas, preferentemente al menos aproximadamente 30 horas, después de la preparación, cuando se mantiene a aproximadamente 25°C. La estabilidad físico-química se puede evaluar, por ejemplo, evaluando la distribución del tamaño de los glóbulos y la integridad de la emulsión de la composición, que incluye examinar la composición para rotura y precipitado del componente de lípidos y de la fase de separación (Driscoll *et al.*, 1995, *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 52:623-634; Vaughan *et al.*, 1990, *Am. J. Hosp. Pharm.* 47:1745-1748).

La U.S. Pharmacopeia ("USP") ha propuesto dos criterios para verificar la estabilidad de emulsiones de lípidos ("Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions" (Chapter <729>), capítulo propuesto, en proceso de revisión, *Pharm. Forum* 31:1448-1453). El primer criterio es el valor medio ponderado del tamaño de la gota (MDS), que se expresa en nanómetros (nm) y se mide usando dispersión dinámica de luz. MDS es una medida cualitativa importante de la extensión de la homogeneización de una emulsión de lípidos. La segunda medida, el diámetro mayor de la distribución del tamaño del glóbulo (GSD), se expresa como el porcentaje del volumen ponderado de grasa mayor de 5 µm ("PFAT5") y se determina usando extinción de luz que emplea una técnica de sensibilidad óptica de de partícula única. El dato de tamaño del glóbulo se normaliza para informar del porcentaje de grasa en los artículos de prueba que están presentes como partículas mayores de 5 µm de diámetro. Se escogió una dimensión de 5 µm como determinante de la estabilidad de la emulsión en pruebas de la composición de la invención. Cinco µm representa el tamaño mínimo capaz de obstruir los capilares pulmonares más pequeños, que tienen un diámetro interno de 4-9 µm, y que causan un síndrome embólico.

- Para emulsiones inyectables de lípidos adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, el límite superior USP para MDS es 500 nm y para PFAT5 es 0,05%. El criterio PFAT5 es una medida reproducible de la población atípica de glóbulos de la distribución del tamaño del glóbulo y refleja cambios en la longitud del diámetro mayor antes de que los cambios en el MDS sean medibles. Además, la población de estos glóbulos de grasa de diámetro grande (es decir, mayor de 5 μ m) son emulsiones de lípidos estables que se ha informado que son uniformemente menos de 0,05%, y cuando la población de PFAT5 aumenta a 0,4%, a menudo se detectan evidencias visibles de inestabilidad (es decir, separación de fase). Como consecuencia, el criterio de PFAT5 proporciona una medición cuantitativa de la distribución del tamaño del glóbulo y es la medición que indica estabilidad indicada en <729> para emulsiones inyectables de lípidos.
- 5
- 10 Las composiciones de la invención se caracterizan por MDS ponderado de menos de aproximadamente 500 nm, preferentemente menos de aproximadamente 300 nm, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C. La composición de la invención también se caracteriza por un diámetro largo grande de GSD, expresado como el PFAT5, de menos de aproximadamente 0,05%, preferentemente menos de 0,03%, cuando la composición se mantiene a una temperatura de aproximadamente 25°C.
- 15 Método de usar la composición.
- La composición de la invención se puede administrar para proporcionar nutrición parenteral que comprende hierro biodisponible a un individuo. En una realización de la invención, el individuo requiere hierro biodisponible para mantener un estatus nutricional aceptable. En otra realización, el individuo requiere hierro biodisponible para tratar un trastorno de deficiencia de hierro.
- 20 La composición de la invención se puede administrar a animales, particularmente a animales de sangre caliente. Preferentemente, el individuo es un primate. Más preferentemente, el individuo es un humano.
- Los candidatos para nutrición parenteral que comprende hierro biodisponible incluyen, por ejemplo, pacientes que sufren enfermedad de Crohn, enfermedad de colitis isquémica, trastorno de movilidad gastrointestinal, defecto congénito del intestino, hiperémesis gravídica, pancreatitis crónica, enteritis por radiación, obstrucciones adhesivas crónicas, fibrosis cística, cáncer, y SIDA. Pacientes con enfermedades graves tales como quemaduras, trauma o cirugía abdominal, y sepsis también son candidatos para terapia con nutrición parenteral que comprende hierro biodisponible.
- 25
- Las composiciones para nutrición parenteral que comprenden hierro de la presente invención se administran parenteralmente, principalmente intravenosamente. Generalmente, los detalles de la administración, tales como velocidad de administración, volumen total a administrar, frecuencia de la administración y duración de la administración, se determinan mediante consideraciones que son convencionales para composiciones para nutrición parenteral y tratamiento para deficiencia de hierro y son conocidos por los expertos en la técnica.
- 30
- Los componentes de las composiciones para nutrición parenteral de la invención se pueden administrar mezclados en una única composición. También se contempla que los componentes se puedan administrar separadamente, en infusiones separadas, aunque esto puede ser menos cómodo.
- 35
- Según una realización de infusiones separadas, el método de nutrición parenteral comprende administrar una primera composición que comprende aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente, y administrar una segunda composición que comprende lípidos. Al menos una de la primera u segunda composiciones contiene una cantidad eficaz terapéuticamente de FePPi soluble. Las composiciones separadas se pueden proporcionar en forma de un kit, como se describió anteriormente.
- 40
- La dosis particular para cada paciente específico depende de diversos factores, que incluyen, por ejemplo, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, y la dieta del paciente; del momento y ruta de administración; de la velocidad de pérdida de hierro; de la combinación de medicamentos que toma el paciente; y de la gravedad del trastorno particular por el que se le da la terapia, p. ej., el nivel de hemoglobina del paciente, nivel de saturación de transferrina en el suero, concentración de ferritina, etc. El experto en la técnica está familiarizado con las guías para la cantidad, frecuencia y duración de la terapia de hierro para mantener la nutrición o para tratar un trastorno de deficiencia de hierro en general, los pacientes anémicos reciben una dosis más alta de hierro, que se puede administrar más frecuentemente y durante una duración de tratamiento más larga. Las dosis adecuadas para cualquier método de administración se pueden determinar convenientemente según experimentos rutinarios, ensayos clínicos y/o procedimientos convencionales considerando los niveles de hierro deseados que hay que lograr, p. ej., para prevenir o tratar deficiencia de hierro o anemia por deficiencia de hierro. Generalmente, es adecuado dosis de hierro diario de aproximadamente 11.000 mg. Este grado de dosis se pretende que no sea limitante ya que, en todos los casos, se pueden administrar cantidades más altas o más bajas cuando sea apropiado.
- 45
- 50
- 55 Sin desear se limitante de cualquier razonamiento o teoría particular, se cree que las composiciones que contienen hierro de la presente invención muestran hierro biodisponible y ausencia de toxicidad, tras la administración intravenosa a un sujeto, debido a que ceden hierro directamente a la transferrina circulante de un modo fisiológico que evita un incremento en la concentración de hierro libre en la circulación sistémica. Esto es lo contrario de compuestos de hierro coloidales convencionales, que después de la administración intravenosa, tienen que ser procesados en el

sistema retículoendotelial del recipiente antes de que el hierro se ceda a la transferrina. Los pacientes con estados inflamatorios, tales como fallos de riñón, VIH, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer o infecciones crónicas, a menudo tienen bloqueo retículoendotelial y no liberan eficazmente hierro de las reservas retículoendoteliales. Por lo tanto, la administración de hierro en una composición para nutrición parenteral mediante la descripción de la presente invención se cree que beneficia a tales pacientes directamente promoviendo la unión de hierro a la transferrina, y por lo tanto solucionando el bloqueo retículoendotelial.

Se cree que las composiciones para nutrición parenteral que contienen FePPi soluble de la presente invención no causan o contribuyen a hipocalcemia. Otro complejo de pirofosfato y metal, pirofosfato estañoso, se ha informado que causan hipocalcemia y efectos tóxicos inmediatos. Ya que el ión férrico forma un complejo más fuerte con pirofosfato que el ión estañoso o eliócalcio, no se espera que la hipocalcemia sea un efecto secundario de la administración de pirofosfato férrico soluble. En realidad, FePPi soluble puede inhibir la calcificación proporcionando pirofosfato, un inhibidor muy potente de calcificación vascular y tejido blando.

La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos.

15 Ejemplo 1: preparación de una disolución de FePPi soluble adecuada para administrar con una composición para nutrición parenteral.

Se prepara una formulación de FePPi soluble en agua estéril del siguiente modo. Se añaden doscientos (200) gramos de pirofosfato férrico soluble (equivalente a ~ 20 gramos de elemento hierro) a un recipiente revestido de vidrio que contiene 4 litros de agua purificada que se ha gasificado con nitrógeno USP durante treinta minutos para reducir el contenido de oxígeno. La sobrepresión de nitrógeno se mantiene durante la fabricación. Cuando la disolución está completa, la disolución pasa a través de un filtro de nylon que tiene un tamaño de poro de 0,22 μm (un filtro esterilizante) y se recoge en un recipiente revestido de vidrio estéril. Se rellenan viales de ámbar con alícuotas de la formulación estéril y se cierran con tapones revestidos de PTFE y capuchas con cierre de aluminio rizado. De este modo se obtiene viales contienen 50 mg/ml de disolución de pirofosfato férrico soluble (aproximadamente 5 mg de elemento hierro/ml).

Ejemplo 2: composición para nutrición parenteral que comprende FePPi soluble y lípidos.

Para estudiar el efecto de FePPi soluble sobre emulsiones nutricionales durante el almacenamiento bajo condiciones típicas, los estudios de Driscoll *et al* (1995), *supra*, se duplicaron, usando FePPi soluble mejor que dextrano de hierro coloidal.

30 Se prepararon cuarenta y cinco (45) formulaciones nutricionales intravenosas clínicamente relevantes (tabla 4). Las formulaciones contenían lo siguiente: (1) aminoácidos (intervalo: 2,5-7% (p/v)); (2) glucosa hidratada (intervalo: 5-20% (p/v)); (3) emulsiones de lípidos (intervalo: 2-5% (p/v)); (4) cationes monovalentes (sodio y potasio, intervalo: 0-150 mEq/l); (5) cationes divalente (calcio y magnesio, intervalo: 4-20 mEq/l) y (6) hierro (0-10 mg de elemento hierro/l) dados como FePPi soluble. Los intervalos de las concentraciones seleccionadas representan cantidades que se usan frecuentemente en pacientes que reciben terapia de nutrición parenteral.

Cada formulación, sin FePPi soluble, se preparó asépticamente como una preparación de 1,5 l en bolsas de infusión de acetato vinílico de etileno bajo condiciones estériles en una campana de flujo de aire laminar de Clase 100 usando un compositor automático. Se prepararon formulaciones por triplicado. Se preparó una disolución de FePPi soluble en agua disolviendo 100 mg de FePPi soluble en 5 ml de agua estéril. Después se añadió manualmente un volumen apropiado de disolución de FePPi soluble en agua a la mezcla final para obtener la concentración deseada de hierro como FePPi soluble en la preparación de la prueba de NP (última columna de la tabla 4). Después de componerlas, las formulaciones se transfirieron inmediatamente al laboratorio para análisis en el momento 0 y después se colocaron en una cámara a temperatura controlada fijada a 25 \pm 2°C a lo largo de 30 horas de investigación.

Tabla 4. Composición de preparaciones de prueba para nutrición parenteral.

Nº formulación	Aminoácidos (% p/v)	Dextrosa (% p/v)	Grasa (% p/v)	Cationes monovalentes mEq/l)	Cationes divalentes (mEq/l)	Hierro (mg/l)
1	7	12,5	3,5	75	12	5
2	4,75	5	3,5	75	12	5
3	3,4	17	4,4	30	7,2	2
4	3,4	17	2,6	30	16,2	2
5	6,1	17	2,6	105	7,2	8

ES 2 634 142 T3

6	3,4	17	4,4	105	16,8	2
7	4,75	12,5	3,5	75	12	0
8	3,4	17	2,6	105	16,8	8
9	3,4	17	4,4	105	7,2	8
10	4,75	12,5	3,5	75	12	10
11	3,4	17	4,4	30	16,8	8
12	4,75	12,5	3,5	150	12	5
13	6,1	17	2,6	30	16,8	8
14	6,1	17	2,6	105	16,8	2
15	3,4	8	2,6	105	16,8	2
16	4,75	12,5	3,5	75	4	5
17	6,1	8	2,6	30	16,8	2
18	6,1	8	2,6	105	7,2	2
19	4,75	12,5	3,5	75	12	5
20	6,1	8	4,4	30	7,2	2
21	3,4	17	2,6	30	7,2	8
22	3,4	8	4,4	105	16,8	8
23	2,5	12,5	3,5	75	12	5
24	6,1	8	2,6	30	7,2	8
25	3,4	8	4,4	30	16,8	2
26	6,1	8	4,4	105	16,8	2
27	6,1	17	2,6	30	7,2	2
28	6,1	8	4,4	105	7,2	8
29	6,1	8	4,4	30	16,8	8
30	4,75	12,5	2	75	12	5
31	4,75	12,5	3,5	0	12	5
32	6,1	17	4,4	30	16,8	2
33	6,1	17	4,4	105	16,8	8
34	3,4	17	2,6	105	7,2	2
35	3,4	8	4,4	30	7,2	8
36	3,4	8	2,6	30	16,8	8
37	6,1	17	4,4	30	7,2	8
38	3,4	8	2,6	30	7,2	2
39	3,4	8	2,6	105	7,2	8
40	4,75	20	3,5	75	12	5

41	4,75	12,5	3,5	75	20	5
42	4,75	12,5	5	75	12	5
43	6,1	8	2,6	30	16,8	8
44	3,4	8	4,4	105	7,2	2
45	6,1	17	4,4	105	7,2	2

Las evaluaciones físicas de las formulaciones incluían dispersión dinámica de luz (DLS) para la población submicrónica de gotas para MDS de la fase de lípidos dispersa, y pH al principio y al final del estudio. Los glóbulos de grasa grandes (5 µm) que indican la estabilidad de la mezcla, se midieron usando una obscuración de luz o método de extinción, empleando una técnica de sensibilidad óptica de partícula única (LE/SPOS). Los datos de diámetro grande se expresaron como porcentaje ponderado de grasa mayor de cinco micrómetros de diámetro (PFAT5). Las mediciones se llevaron a cabo en el tiempo 0 (inmediatamente después de la preparación de las formulaciones), y después en el tiempo 6, 24, y 30 horas de almacenamiento a 25°C ± 2°C.

Las variables continuas se expresaron como media ± S.D. y se probaron mediante análisis paramétricos apropiados. Las variables dicotómicas se compararon por análisis chi-cuadrado. Se analizaron los datos de obscuración de luz por análisis de regresión de múltiples etapas. Para ayudar a estabilizar y agrupar pruebas de emulsiones estables e inestables, se llevaron a cabo análisis sensitivo y específicos para descartar el número de lote o fuente de emulsión de grasa intravenosa como un factor que influencia la estabilidad de la emulsión. El porcentaje de partículas de grasa mayor de 5 µm de diámetro presente en cada intervalo era la variable dependiente afectada por los seis factores que eran variables independientes. Los datos obtenidos a partir de dispersión dinámica de luz y evaluaciones físicas se analizaron o bien por prueba t no pareada de grupos independientes cuando las emulsiones están separadas en grupos estables frente a inestables. También se usó el análisis chi-cuadrado para evaluar la influencia de la expresión en base a la norma de Schultze-Hardy, llamado el número de agregación crítica, para predecir la estabilidad. El nivel a priori de significancia era 0,05. Se usó software de análisis estadístico comercial para análisis estadístico.

Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Estabilidad de mezclas para nutrición parenteral que contienen FePPi soluble.

Nº formulación (Nota 1)	Cantidad de glóbulo de grasa que exceden 5 µm (PFAT5) (%)				Tamaño medio de gota (MDS) (nm)	
	Tiempo (h)				Tiempo (h)	
	0	6	24	30	0	30
1	0,007	0,017	0,008	0,014	273	274
2	0,018	0,017	0,007	0,006	277	276
3	0,007	0,011	0,009	0,047	274	276
4	0,013	0,011	0,007	0,005	279	276
5	0,022	0,018	0,010	0,009	276	276
6	0,028	0,021	0,006	0,004	276	277
7	0,010	0,007	0,003	0,003	283	284
8	0,017	0,013	0,007	0,009	289	253
9	0,027	0,022	0,008	0,008	285	281
10	0,010	0,006	0,003	0,002	273	278
11	0,014	0,012	0,006	0,006	285	279
12	0,040	0,027	0,009	0,009	284	281
13	0,004	0,004	0,004	0,004	274	274
14	0,026	0,023	0,010	0,007	282	283

ES 2 634 142 T3

15	0,011	0,008	0,005	0,004	283	279
16	0,016	0,013	0,007	0,006	282	286
17	0,017	0,019	0,003	0,006	188	285
18	0,007	0,008	0,004	0,004	284	192
19	0,013	0,010	0,004	0,003	285	189
20	0,010	0,009	0,006	0,005	289	194
21	0,031	0,020	0,008	0,007	285	190
22	0,011	0,013	0,005	0,022	274	182
23	0,015	0,011	0,015	0,030	275	182
24	0,005	0,011	0,002	0,004	275	183
25	0,015	0,010	0,004	0,004	287	159
26	0,045	0,029	0,013	0,009	285	190
27	0,080	0,123	0,008	0,008	289	192
28	0,050	0,041	0,017	0,010	282	188
29	0,007	0,017	0,006	0,017	273	183
30	0,006	0,004	0,004	0,014	269	181
31	0,003	0,004	0,004	0,017	278	223
32	0,006	0,009	0,010	0,009	278	185
33	0,039	0,028	0,019	0,010	281	187
34	0,011	0,016	0,006	0,018	277	182
35	0,008	0,011	0,005	0,019	278	185
36	0,008	0,011	0,010	0,020	271	182
37	0,006	0,020	0,010	0,012	278	187
38	0,017	0,013	0,014	0,009	279	186
39	0,018	0,013	0,005	0,009	274	181
40	0,063	0,040	0,085	0,013	281	188
41	0,024	0,037	0,010	0,017	273	180
42	0,008	0,007	0,011	0,014	280	185
43	0,082	0,033	0,013	0,027	285	188
44	0,008	0,012	0,009	0,020	077	185
45	0,081	0,042	0,009	0,008	285	193

Nota 1: la composición de cada formulación se proporciona en la tabla 4.

Se usó un diseño factorial fraccional equilibrado para estudiar la influencia de seis factores independientes sobre la estabilidad de 45 formulaciones nutricionales intravenosas, clínicamente relevantes, durante el almacenamiento bajo condiciones típicas. Los datos indican que FePPi soluble no alteraba significativamente la estabilidad de emulsiones nutricionales y no trastornaba su integridad. No se observaron incrementos en los tamaños medios de la gota (MDS). No se observaron incrementos en el porcentaje de partículas de grasa > 5 µm en diámetro (PFAT5). Inesperadamente, durante el periodo de 30 horas de prueba, no se observaron emulsiones inestables. Notablemente, no

5

había alteraciones en la integridad de la emulsión, tal como precipitado, separación de fases, o formación visible de glóbulos de grasa.

5 Por tanto este experimento demuestra que las formulaciones que se componen asépticamente a partir de FePPi soluble y composiciones para nutrición parenteral son estables. Este resultado contrasta fuertemente con lo que se observa con composiciones para nutrición parenteral que contienen compuestos de hierro coloidal convencional (Driscoll *et al.*, 1995, *supra*).

Ejemplo 3: administración química de composición para nutrición parenteral con FePPi soluble a sujetos anémicos.

10 Un paciente con una historia de enterectomía, secundario de enfermedad inflamatoria intestinal está recibiendo en la actualidad terapia NPT en casa. El paciente desarrolla anemia por deficiencia de hierro. El paciente no es capaz de tomar complementos de hierro oral debido a sangrado y diarrea. La terapia con eritropoyetina no es eficaz, ya que el paciente tiene deficiencia en hierro.

15 La adición aséptica de 15 mg de FePPi soluble a una composición para nutrición parenteral convencional proporciona una mezcla para nutrición parenteral repleta de hierro que se administra al paciente intravenosamente durante 6 horas cada día. El tratamiento de este modo corrige eficazmente la anemia por deficiencia de hierro durante un periodo de 3 meses. Posteriormente, la dosis de FePPi soluble se reduce a 20 mg por litro de composición para nutrición parenteral administrada 3 veces por semana.

REIVINDICACIONES

1. Una composición adecuada para nutrición parenteral que comprende: una cantidad eficaz terapéuticamente de pirofosfato férrico soluble; lípidos, aminoácidos; hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que el tamaño medio ponderado de la gota (MDS) de la composición, cuando se mide usando dispersión dinámica de luz es menor de aproximadamente 500 nanómetros durante al menos 30 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a aproximadamente 25°C.
- 10 3. La composición según la reivindicación 1, en la que la distribución del tamaño del glóbulo (GSD) de la composición, determinada usando extinción de luz que emplea una técnica de sensibilización óptica de partícula única, expresada como el porcentaje de volumen ponderado de grasa mayor de 5 µm en la composición, es menos de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 30 horas después de la preparación, cuando la composición se mantiene a aproximadamente 25°C.
- 15 4. La composición según la reivindicación 1, en la que el elemento hierro como pirofosfato férrico soluble está presente en el intervalo de 1 mg/l a 150 mg/l.
- 5 15 5. La composición según la reivindicación 1, en la que los aminoácidos están presentes en el intervalo de 2,5% a 7% (p/v).
- 20 6. Un método para preparar una composición adecuada para nutrición parenteral, el método comprende combinar asépticamente pirofosfato férrico soluble, lípidos, aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente, donde el pirofosfato férrico soluble y los lípidos se añaden a una mezcla de formulación para nutrición parenteral mezclada que comprende aminoácidos e hidratos de carbono.
- 25 7. El método según la reivindicación 6, en el que el elemento hierro, como el pirofosfato férrico soluble, está presente en la composición en el intervalo de 1 mg/l a 150 mg/l.
8. El uso de una composición que comprende pirofosfato férrico soluble para la preparación de un medicamento que comprende hierro, lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono para proporcionar nutrición parenteral a un individuo, en el que el pirofosfato férrico soluble y los lípidos se añaden a una mezcla de formulación para nutrición parenteral que comprende aminoácidos e hidratos de carbono para la preparación del medicamento.
- 30 9. El uso de una composición que comprende pirofosfato férrico soluble para la preparación de un medicamento que comprende hierro, lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono para proporcionar nutrición parenteral a un individuo, en el que el pirofosfato férrico soluble se añade a una premezcla de formulación para nutrición parenteral que comprende lípidos, aminoácidos e hidratos de carbono para la preparación del medicamento.
- 35 10. El uso de la reivindicación 8 o 9, en el que el pirofosfato férrico soluble se añade a la composición para nutrición parenteral inmediatamente antes de la administración del medicamento.
- 40 11. El uso según la reivindicación 9 a 10, en el que el pirofosfato férrico soluble está presente en la composición administrada en el intervalo de 1 mg/l a 150 mg/l.
12. Un kit para proporcionar nutrición parenteral que comprende un primer contenedor que contiene una primera composición que comprende aminoácidos, hidratos de carbono y un vehículo aceptable farmacéuticamente, un segundo contenedor que contiene una segunda composición que comprende lípidos, en el que o bien una de la primera o segunda composición contiene pirofosfato férrico soluble o un tercer contenedor que comprende pirofosfato férrico soluble se proporciona para adicionar al primer o segundo contenedor.
13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en proporcionar nutrición parenteral a un individuo.