



Int. Cl.<sup>2</sup> **A61K**

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

a favor de SEPERIC, entidad suiza, domiciliada en 3280 Mo-  
rat (Suiza), Ryfstrasse, 50, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OB-  
TENCION DE UNA EMULSION ACUOSA DE LÍPIDOS PARA LA ALIMENTA-  
CION PARENTERAL".

**422537**

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimien-  
to para la obtención de emulsiones destinadas a la alimenta-  
ción parenteral completa.

- En todos los casos en que es imposible alimentar
5. los enfermos por vía oral, se recurre a la administración in-  
travenosa de los elementos nutritivos indispensables. Aparte  
de los electrólitos y las vitaminas, es necesario suministrar  
al organismo elementos glucídicos, proteidos y lípidos. Los  
lípidos son particularmente importantes, ya que, de hecho,
  10. aportan calorías que permiten la utilización de los protei-



dos para elaborar las proteínas y obtener un balance nitrógeno positivo. No obstante, la aportación separada de emulsiones de lípidos y de soluciones de ácidos aminados entraña inconvenientes en la realización práctica, así como una sobrecarga líquida, a menudo perjudicial para organismos en mal estado general. Se ha ensayado, por tanto, el realizar emulsiones de lípidos que contengan los ácidos aminados y los glúcidos necesarios en la fase acuosa.

Esta realización tropieza, no obstante, con dificultades cuando se trata de incorporar a la emulsión ácidos aminados fuertemente básicos, tales como la arginina, reconocida generalmente como necesaria para una buena utilización hepática del nitrógeno suministrado. En efecto, en tal caso la emulsión no es estable y tiene, por otra parte, un pH muy superior a 8, que muchas veces es tolerado mal por la vena.

La presente invención tiende a remediar este inconveniente, poniendo a disposición un procedimiento que permite obtener emulsiones acuosas estables, de lípidos que contienen, principalmente, arginina.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de una emulsión acuosa de lípidos, que contiene un emulgente y cuya fase acuosa comprende ácidos aminados esenciales: Arginina así como otros ácidos aminados, eventualmente ácidos aminados básicos, y eventualmente elementos glúcidos, cuyo procedimiento se caracteriza por el hecho de añadir un ácido para llevar su pH hasta una gama que va de 7 a 8, de preferencia de 7 a 7,6.

La adición de ácido tiene por efecto el neutralizar



las agrupaciones polares de la arginina y de los otros ácidos aminados básicos eventualmente presentes y permite obtener una emulsión muy fina y estable.

- Como ácido se puede utilizar ácidos minerales, tales como el ácido clorhídrico o el ácido fosfórico, y diversos ácidos orgánicos, de entre los cuales se puede citar el ácido acético. No obstante, se ha comprobado que los ácidos más satisfactorios desde el punto de vista de la estabilidad de la emulsión, son los ácidos aspártico, málico, tartárico y, particularmente, el ácido cítrico.

La cantidad de ácido adicionada puede variar de 0,3 a 3 g por litro.

- Las emulsiones preparadas de acuerdo con la invención contienen los ocho ácidos aminados esenciales: Isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina, además de un ácido aminado que estimula el ciclo de la urea; La arginina y otros ácidos aminados diversos y no esenciales, en proporciones variables, que representan un total de 15 a 100 g de ácidos aminados por litro, de preferencia 50 a 70 g por litro, lo que representa la dosis media requerida para una buena eficacia fisiológica. Los diversos ácidos aminados son introducidos generalmente en las proporciones siguientes:

Isoleucina	2 a 6 g por litro
leucina	2 a 6 g "
lisina	2 a 6 g "
metionina	2 a 6 g "
fenilalanina	2 a 4 g "



treonina	2 a 5 g por litro
triptófano	0,5 a 1,2 g por litro
valina	2 a 5 g "
Arginina	1 a 3 g "

5. A estos ácidos aminados obligatoriamente presentes (los ocho ácidos aminados esenciales y la arginina), se añade una aportación complementaria de nitrógeno bajo forma de diversos ácidos aminados no esenciales, que pueden estar presentes en las proporciones que se indica a continuación:

10.	Histidina	1 a 3 g por litro
	prolina	2 a 6 g "
	alanina	2 a 15 g "
	serina	1 a 2 g "
	asparragina	1 a 2 g "
15.	tirosina	0,2 a 0,6 g "
	glicina	2 a 15 g "
	cisteína	0,5 a 1 g "
	ornitina	1 a 3 g "

A excepción de la glicina, se puede utilizar estos ácidos aminados bajo su forma racémica o, mejor aún, bajo su forma L. La fase lipídica está constituida ventajosamente por un aceite vegetal puro, por ejemplo aceite de semillas de algodón o aceite de semillas de soja. Esta fase lipídica puede representar de 30 a 100 g por litro y, de preferencia, representa de 30 a 50 g por litro.

25. La aportación glucídica puede estar constituida por un poliol, por ejemplo sorbitol o xilitol y puede representar de 80 a 120. g por litro. Se debe evitar los glúcidos propia



mente dichos, tales como la fructosa o la glucosa, a causa de la reacción de Maillard, que sufren estos compuestos al condensarse con los ácidos aminados, salvo si se procede a una esterilización separada.

5. El emulgente es, con ventaja, un emulsionante natural como, por ejemplo, la lecitina de huevo o de soja, y puede representar de 5 a 10 g por litro.

La emulsión puede ser preparada de acuerdo con el modo operatorio siguiente.

10. Se prepara separadamente la solución acuosa, que contiene los ácidos aminados, el poliol y el ácido, y la fase lipídica, que contiene el aceite y el emulgente. Para realizar la emulsión se puede verter la fase aceitosa, llevada a 70 - 90°C, dentro de la fase acuosa llevada a 60 - 80°C. También se puede, por el contrario, verter la fase acuosa dentro de la fase de aceite. La homogeneización se lleva a cabo según los métodos conocidos, y después se procede a esterilizar en autoclave.
- 15.

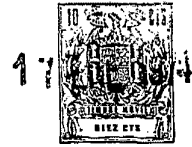
- Otra posibilidad consiste en esterilizar separadamente la solución acuosa y una emulsión acuosa de la fase lipídica, reuniéndolas y homogeneizándolas luego en frascos estériles, lo que permite evitar la esterilización final, que a veces es nociva para la estabilidad.
- 20.

- Los ejemplos siguientes ilustran la invención aunque sin limitarla:
- 25.

EJEMPLO 1.

Se disuelve, en 13 litros de agua destilada:

L-fenilalanina                      49,5 g



	L-triptófano	15 g
	L-prolina	86,25 g
	L-leucina	87 g
	L-isoleucina	49,5 g
5.	L-metionina	40,5 g
	L-treonina	40,5 g
	L-valina	45 g
	L-alanina	210 g
	L-asparragina	31,5 g
10.	L-serina	24 g
	L-lisina	37,5 g
	L-tirosina	7,5 g
	L-arginina	30 g
	glicina	146,25 g
15.	sorbitol	1500 g
	ácido cítrico monhidratado	27 g

A esta solución acuosa se añade, bajo agitación, la fase aceitosa, constituida por una dispersión de 105 g de lecitina de soja en 570 g de aceite de soja. Se homogeneiza bajo una presión de 450 kg/cm<sup>2</sup>. Se filtra y reparte en frascos siliconados de 500 ml. Se tapona bajo atmósfera de nitrógeno y se esteriliza durante 30 minutos a 110°C con enfriamiento rápido.

El pH de esta emulsión es de 7,30 después de la esterilización. La emulsión es muy fina, homogénea y estable.

La medida de la dimensión de los glóbulos se realiza con ayuda de un contador electrónico del tipo Coulter, que da la repartición estadística de los glóbulos de acuerdo



5. con su diámetro. La emulsión obtenida de acuerdo con las condiciones descritas anteriormente tiene la mayor parte de glóbulos con un diámetro del orden de 0,5 micrómetros, con un porcentaje de presencia eventual de glóbulos de diámetro superior a 1,11 micrómetros, menor que  $1,25 \cdot 10^{-5}$ .

EJEMPLO COMPARATIVO.

10. Una emulsión realizada exactamente en las mismas condiciones que bajo el ejemplo 1, pero sin adición de ácido cítrico, presenta un pH de 8,5. Su aspecto es heterogéneo y se desliga poco a poco. En el control efectuado con el contador de tipo Coulter, se comprueba que el diámetro de la mayoría de los glóbulos es superior a 0,5 micrómetros, con un porcentaje de presencia eventual de glóbulos de un diámetro superior a 1,11 micrómetros, que pasa entonces de  $6 \cdot 10^{-5}$ , o sea cuatro veces más que en la emulsión obtenida de acuerdo con el ejemplo 1.

EJEMPLO 2.

Se prepara una solución acuosa que contiene, en un litro:

20.	Leucina	6 g
	isoleucina	4 g
	lisina	3 g
	metionina	3,5 g
	fenilalanina	3 g
25.	triptófano	1 g
	treonina	2,5 g
	valina	2,5 g
	arginina	2 g



- |    |               |        |
|----|---------------|--------|
|    | glicina       | 10 g   |
|    | alanina       | 14 g   |
|    | prolina       | 4, 5 g |
|    | tirosina      | 0,5 g  |
| 5. | asparragina   | 1,5 g  |
|    | serina        | 1,5 g  |
|    | histidina     | 2 g    |
|    | sorbitol      | 100 g  |
|    | ácido cítrico | 1,8 g  |
10. Esta solución es vertida, bajo agitación, en una dispersión de 5 g de lecitina de soja en 38 g de aceite de semillas de soja. Después del tratamiento habitual se obtiene una emulsión cuyo pH es de 7,3. En el control se comprueba que el mayor número de los glóbulos tiene un diámetro del orden de 0,5 micrómetros, con un porcentaje de presencia eventual de glóbulos de diámetro superior a 1,11 micrómetros, menor que  $0,5 \cdot 10^{-5}$ .

EJEMPLO 3.

20. Se prepara una solución acuosa que contiene, en 5 litros:
- |     |            |       |
|-----|------------|-------|
|     | Alanina    | 150 g |
|     | arginina   | 10 g  |
|     | glicina    | 100 g |
|     | histidina  | 10 g  |
| 25. | isoleucina | 40 g  |
|     | leucina    | 60 g  |
|     | lisina     | 25 g  |
|     | metionina  | 40 g  |



	ornitina	10 g
	fenilalanina	25 g
	prolina	40 g
	serina	15 g
5.	treonina	30 g
	triptófano	10 g
	tirosina	2 g
	valina	30 g
	ácido málico	20 g
10.	xilitol	1000 g

Esta solución es esterilizada durante 30 minutos a 110°C. Separadamente se prepara una dispersión de 50 g de lecitina de soja en 400 g de semillas de algodón, se completa a 5 litros con agua bidestilada y se homogeneiza bajo presión (400 kg/cm<sup>2</sup>). Se esteriliza bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a 100°C.

Después del enfriamiento la fase lipídica y la fase acuosa son reunidas en condiciones estériles y repartidas en frascos unitarios. El pH de esta emulsión es de 7,6. La emulsión es fina, homogénea y estable. En el control se comprueba que la mayoría de los glóbulos tiene un diámetro del orden de 0,5 micrómetros, con un porcentaje de presencia eventual de glóbulos de diámetro superior a 1,11 micrómetros, menor que  $1 \cdot 10^{-5}$ .



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento para la obtención de una emulsión acuosa de lípidos para la alimentación parenteral, que contiene un emulgente y cuya fase acuosa comprende ácidos aminados esenciales, arginina, así como otros ácidos aminados, y eventualmente ácidos aminados básicos, caracterizándose el procedimiento por el hecho de tratar la emulsión con un ácido, en condiciones tales que su pH es llevado a una gama comprendida entre 7 y 8.
10. 2. Procedimiento para la obtención de una emulsión acuosa de lípidos para la alimentación parenteral, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de llevar el pH de la emulsión a una gama que va de 7 a 7,6 por adición de un ácido.
15. 3. Procedimiento para la obtención de una emulsión acuosa de lípidos para la alimentación parenteral, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de efectuar el tratamiento de la emulsión con ácido aspártico, ácido málico, ácido tartárico, o, muy especialmente, el ácido cítrico.
20. 4. Procedimiento para la obtención de una emulsión acuosa de lípidos para la alimentación parenteral, según la reivindicación 3, caracterizado por el hecho de utilizar isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina a título de ácidos aminados esenciales,
- 25.



así como arginina y otros ácidos aminados no esenciales.

5. Procedimiento para la obtención de una emulsión acuosa de lípidos para la alimentación parenteral.

La presente memoria descriptiva consta de once hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 17 de enero de 1974

SEPERIC

p.a.