

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10 ES	11 NUMERO	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
		1 ABR. 1976

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
40072	1 Abril 1975	Japón

28 JUN. 1977

47 FECHA DE PUBLICACION	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTES DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	AGIK DIDA	

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para preparar disoluciones parenterales de aminoácidos"

71 SOLICITANTE (S)

OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

115, Aza-Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima-ken, Japón

72 INVENTOR (ES)

Mitsuo Aoki, Kazuhiko Watanabe, Shunichi Murase e Isao Hiraoka

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

OPFSP-5113-041-HK
EX-JA-II

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

por VEINTE años

solicitada en España a favor de OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC., de nacionalidad japonesa, domiciliada en 115, Aza-Kuguhara, Tateiwa, Muya-cho, Naruto-shi, Tokushima-ken, Japón, por "Procedimiento para preparar disoluciones parenterales de aminoácidos", con prioridad de la solicitud japonesa 40072 de fecha 1 Abril 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a la preparación de una disolución parenteral de aminoácidos que contiene un azúcar reductor y a la preparación de inyectables a partir de aquélla. - - - - -

5.

Cuando el cuerpo vivo no logra ingerir oralmente proteínas debido a una irregularidad gastrointestinal o a cualquier otra causa, es necesario proporcionarle aminoácidos por inyección a fin de mantener el cuerpo equilibrado en nitrógeno para la síntesis de proteínas in vivo. Sin embargo, los aminoácidos administrados tienden a ser utiliza-

10.

- dos parcialmente como fuente de energía en vez de ser utilizados para la síntesis de proteínas. Esta tendencia resulta pronunciada cuando la energía del cuerpo vivo es insuficiente. Según ello es deseable, y por lo tanto se intenta, para
5. la utilización efectiva de los aminoácidos, preparar una disolución parenteral de aminoácidos que contenga glucosa, fructosa, maltosa o azúcar reductor similar, pero durante la esterilización de la preparación, así como durante el almacenaje, el azúcar reductor sufre la reacción de Maillard
10. con los aminoácidos, dando un producto de reacción pardo que perjudica la estabilidad de la disolución. Así, no se ha desarrollado aún una disolución parenteral de aminoácidos que contenga azúcar y actualmente se mezcla una disolución de azúcar reductor con la disolución de aminoácidos in
15. mediatamente antes del uso. Este método tiene la desventaja de que el proceso es pesado y de que la relación de azúcar reductor respecto a los aminoácidos no es siempre constante. Por ello se desea proporcionar una disolución parenteral de aminoácidos que incorpora un azúcar reductor, la
20. cual disolución puede conservarse durante un largo período de tiempo en un estado estable. - - - - -

El objetivo principal de esta invención es proporcionar una disolución parenteral de aminoácidos que esté totalmente libre de las desventajas anteriormente mencionadas

25. que se hallaban hasta ahora. - - - - -

Otro objetivo de esta invención es proporcionar una disolución parenteral de aminoácidos que contiene un azúcar reductor, que pueda prepararse sin que tenga lugar la reacción de Maillard y que sea estable durante un largo período de conservación. - - - - -

5.

Otros objetivos y características de esta invención resultarán evidentes de la siguiente descripción. - -

Esta invención proporciona disoluciones parenterales de aminoácidos que contienen por lo menos un miembro elegido entre L-triptofanos N-acilados y L-prolinas N-aciladas y por lo menos un azúcar reductor. - - - - -

10.

Las investigaciones de los inventores han demostrado que cuando una disolución parenteral de aminoácidos que contiene N-acil-L-triptofano y/o N-acil-L-prolina como aminoácidos comprende además un azúcar reductor, la disolución no sufre la reacción de Maillard durante la esterilización a altas temperaturas y permanece muy estable durante un período prolongado de conservación. Esta invención se ha realizado en base a este descubrimiento. - - - - -

15.

Los L-triptofanos N-acilados y las L-prolinas N-aciladas a utilizar en esta invención son los que tienen varios residuos ácidos fisiológicos. Son ejemplos de los ácidos útiles para la acilación: - - - - -

20.

5. (1) Acidos grasos, incluyendo ácidos grasos saturados monovalentes, tales como ácido acético, ácido caproico, ácido palmítico y ácido esteárico, los ácidos grasos saturados bivalentes, tales como ácido malónico y ácido succínico, los ácidos grasos insaturados monovalentes, tales como ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico, y los ácidos grasos insaturados bivalentes, tales como ácido fumárico y ácido maleico. - - - - -
10. (2) Acidos carboxílicos aromáticos, tales como ácido benzoíco, ácido fenilacético y ácido fenoxiacético. - - - - -
- (3) Oxiácidos alifáticos, tales como ácido láctico y ácido málico. - - - - -
- (4) Cetoácidos alifáticos, tales como ácido pirúvico y ácido acetoacético. - - - - -
15. (5) Aminoácidos, tales como glicina y leucina. - - - - -
- (6) Acidos polioxicarboxílicos, tales como ácido glucónico, etc. - - - - -

20. La acilación se realiza de manera usual, por ejemplo, por adición de un anhídrido de ácido o cloruro de ácido correspondiente a una disolución de aminoácidos. - - - - -

Son ejemplos de los N-acil-L-triptofanos útiles

- en esta invención el N-acetil-L-triptofano, N-lactil-L-triptofano, N-fenilacetil-L-triptofano, N-fenoxiacetil-L-triptofano, N-carbobenzoxi-L-triptofano, N-valil-L-triptofano, N-oleil-L-triptofano, N-maleil-L-triptofano, N-benzoil-L-triptofano, N-glicil-L-triptofano, N-leucil-L-triptofano, etc. Son ejemplos de las N-acil-L-prolinas la N-acetil-L-prolina, N-lactil-L-prolina, N-fenilacetil-L-prolina, N-fenoxiacetil-L-prolina, N-benzoil-L-prolina, N-carbobenzoxi-L-prolina, N-valil-L-prolina, N-maleil-L-prolina, N-oleil-L-prolina, N-glicidil-L-prolina, N-leucil-L-prolina, etc.
- De entre estos ejemplos, se prefieren el N-acetil-L-triptofano, N-lactil-L-triptofano, N-fenilacetil-L-triptofano, N-carbobenzoxi-L-triptofano, N-leucil-L-triptofano, N-acetil-L-prolina, N-fenilacetil-L-prolina, N-lactil-L-prolina, N-carbobenzoxi-L-prolina y N-valil-L-prolina. - - - - -

La concentración de estos L-triptofanos y L-prolinas N-acilados en la disolución parenteral es usualmente de 0,06 a 0,4 P/V% y más preferentemente de 0,07 a 0,03 P/V%.-

- La disolución parenteral preparada y utilizada según esta invención que contiene el N-acil-L-triptofano y/o N-acil-L-prolina puede comprender además por lo menos uno de los aminoácidos esenciales, tal como L-arginina, L-histidina, L-leucina, L-isoleucina, L-metionina, L-lisina, L-fenilalanina, L-treonina y L-valina, y sus sales, de los aminoácidos no esenciales, tales como L-serina, ácido L-aspar-

5. tico, ácido L-glutámico, L-tirosina, L-cistina, L-alanina y glicina y sus sales. Estos aminoácidos y sales pueden utilizarse como N-acilados con el mismo ácido fisiológico de la misma manera que en el caso de L-triptofano y L-prolina, por lo que puede mejorarse en gran manera la estabilidad de la disolución parenteral. La concentración de tales aminoácidos y sus sales en la disolución es usualmente de unos 3 a unos 12 P/V%. - - - - -

10. Los azúcares reductores utilizables en esta invención incluyen glucosa, fructosa, maltosa, lactosa, etc., uno de los cuales, por lo menos, se añade a la disolución parenteral en una concentración de usualmente unos 3 a unos 25 P/V%. La concentración superior a 25 P/V% provoca un fenómeno de empardecido ("browning") en la disolución parenteral cuando se esteriliza con vapor, mientras que a la concentración inferior a 3 P/V% es difícil de que se logren completamente los objetivos de esta invención. Preferentemente, la concentración de azúcar reductor es de unos 5 a unos 20 P/V%. - - - - -

20. La disolución parenteral preparada según esta invención lo es usualmente por disolución de los aminoácidos y del azúcar reductor deseados en agua pura, filtración de la disolución, colocación de la disolución resultante en ampollas o viales y después esterilización de la disolución con vapor. - - - - -

25.

- La disolución parenteral preparada según esta invención está substancialmente libre del fenómeno de empardecido debido a la reacción de Maillard, incluso cuando se esteriliza a altas temperaturas. Para confirmar tal sobresaliente efecto, se añaden N-acil-L-triptofano o N-acil-L-prolina, a concentraciones variables, a una disolución acuosa al 5 P/V% de glucosa, se esterilizan las disoluciones a 110°C y a 60 minutos con vapor y se controlan las disoluciones por lo que se refiere a la transparencia a ojo desnudo y por lo que se refiere a la transmitancia por espectrofotómetro. Los resultados se dan en la Tabla 1. - - - - -

Tabla 1

Compuesto	Conc. (%)	Aspecto	Transmitancia (%) (420 mμ)
N-acetil-L-triptofano	0,072	Incoloro, transparente	95,9
N-lactil-L-triptofano	0,081	Incoloro, transparente	96,3
N-fenilacetil-L-triptofano	0,095	Incoloro, transparente	99,6
N-fenoxiacetil-L-triptofano	0,099	Incoloro, transparente	96,7
N-maleil-L-triptofano	0,089	Incoloro, transparente	98,2
N-glicil-L-triptofano	0,076	Incoloro, transparente	97,3
N-leucil-L-triptofano	0,093	Incoloro, transparente	95,7
N-acetil-L-prolina	0,123	Incoloro, transparente	99,3
N-lactil-L-prolina	0,15	Incoloro, transparente	99,5
N-fenilacetil-L-prolina	0,18	Incoloro, transparente	99,4
N-fenoxiacetil-L-prolina	0,19	Incoloro, transparente	99,0
N-carbobenzoxi-L-prolina	0,19	Incoloro, transparente	99,4
N-glicil-L-prolina	0,14	Incoloro, transparente	98,9
N-leucil-L-prolina	0,18	Incoloro, transparente	97,9

Para una mejor comprensión de esta invención se dan los siguientes ejemplos. - - - - -

Ejemplo 1

	Hidrocloruro de L-arginina	2,36 g
5.	Hidrocloruro de L-histidina	2,20 g
	L-leucina	2,94 g
	L-isoleucina	2,10 g
	L-metionina	1,50 g
	Hidrocloruro de L-lisina	2,93 g
10.	L-fenilalanina	2,55 g
	L-treonina	1,56 g
	L-valina	1,80 g
	N-acetil-L-triptofano	0,72 g
	N-acetil-L-prolina	1,23 g
15.	L-serina	1,20 g
	Acido L-aspártico	2,10 g
	Acido L-glutámico	3,60 g
	L-tirosina	0,15 g
	L-cistina	0,06 g
20.	L-alanina	1,44 g
	Glicina	2,46 g
	Glucosa	50,00 g

Los anteriores compuestos se añaden a agua desionizada para preparar 1.000 ml de una disolución que se fil-

tra, se coloca en viales o ampollas de 500 ml, se hermetiza y esteriliza con vapor a alta presión y a 110°C, durante 60 minutos para obtener una disolución parenteral de aminoácidos que contienen glucosa. - - - - -

5.

Ejemplo 2

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 0,77 g de N-glicil-L-triptofano y 1,35 g de N-glicil-L-prolina en vez de 0,72 g de N-acetil-L-triptofano y 1,23 g de N-acetil-L-prolina, se prepara una disolución parenteral de aminoácidos que contiene glucosa. - - -

10.

Ejemplo 3

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 50 g de fructosa en vez de 50 g de glucosa, se prepara una disolución parenteral de aminoácidos que contiene fructosa. - - - - -

15.

Ejemplo 4

Se repite el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 100 g de maltosa en vez de 50 g de glucosa, para preparar una disolución parenteral de aminoácidos que contiene maltosa. Después de la esterilización, la disolución se examina por medio de espectrofotómetro por lo que se refiere a los cambios de transmitancia a 420 mμ con

20.

el paso del tiempo. Los resultados se dan en la Tabla 2. -

Tabla 2

<u>Días pasados</u>	<u>0*</u>	<u>2</u>	<u>6</u>	<u>15</u>	<u>30</u>	<u>60</u>
Transmitancia (%)	98,2	97,7	97,0	96,9	96,5	95,2

* Inmediatamente después de esterilización.

Ejemplo de comparación

- Se repite el mismo proceso que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 0,6 g de L-triptofano en vez de
5. 0,72 g de N-acetil-L-triptofano y 0,9 g de L-prolina en vez de 1,23 g de N-acetil-L-prolina, para preparar 1.000 ml de una disolución que se esteriliza de la misma manera que en el Ejemplo 1 para obtener una disolución parenteral de aminoácidos que contiene glucosa. - - - - -
10. Las disoluciones parenterales de aminoácidos preparadas en los Ejemplos 1-4 y el Ejemplo de comparación se examinan inmediatamente después de la esterilización por lo que se refiere al aspecto a ojo desnudo y también por lo que se refiere a la transmitancia a 420 m μ por medio de un
15. espectrofotómetro. Los resultados se indican en la Tabla 3.



Tabla 3

<u>Solución pa renteral</u>	<u>Aspecto</u>	<u>Transmitancia a 420 mμ (%)</u>
Ejemplo 1	Incoloro, transparente	97,2
Ejemplo 2	Incoloro, transparente	98,4
Ejemplo 3	Incoloro, transparente	97,4
Ejemplo 4	Incoloro, transparente	98,2
Ejemplo de comparación	Líquido pardo rojizo con pre- cipitado pardo negruzco	--

5. Como resultará evidente de las Tablas 2 y 3, las disoluciones parenterales preparadas y utilizadas según esta invención permanecen estables durante un período prolongado de conservación y presentan también buena estabilidad, libre de cualquier fenómeno de empardecido, cuando se esterilizan con vapor. - - - - -

Ejemplo 5

10. De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 0,95 g de N-fenilacetil-L-triptofano y 1,80 g de N-fenilacetil-L-prolina en vez de 0,72 g de N-acetil-L-triptofano y 1,23 g de N-acetil-L-prolina, se prepara una disolución parenteral de aminoácidos que contiene glucosa.-

Ejemplo 6

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto

que se utilizan 0,99 g de N-carbobenzoxi-L-triptofano y 1,90 g de N-carbobenzoxi-L-prolina en vez de 0,72 g de N-acetil-L-triptofano y 1,23 g de N-acetil-L-prolina, se prepara una disolución parenteral de aminoácidos que contiene glucosa. - - - - -

5.

Ejemplo 7

De la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizan 0,93 g de N-leucil-L-triptofano y 1,70 g de N-valil-L-prolina en vez de 0,72 g de N-acetil-L-triptofano y 1,23 g de N-acetil-L-prolina, se prepara una disolución parenteral de aminoácidos que contiene glucosa. - - - - -

10.

Ejemplo 8

Se añaden glucosa y N-fenilacetil-L-triptofano a agua desionizada para preparar una disolución parenteral de aminoácidos que contiene 5,0 P/V% de glucosa y 0,095 P/V% de N-fenilacetil-L-triptofano. - - - - -

15.

Ejemplo 9

Se añaden glucosa y N-fenilacetil-L-prolina a agua desionizada para preparar una disolución parenteral de aminoácidos que contiene 5,0 P/V% de glucosa y 0,18 P/V% de N-fenilacetil-L-prolina. - - - - -

20.

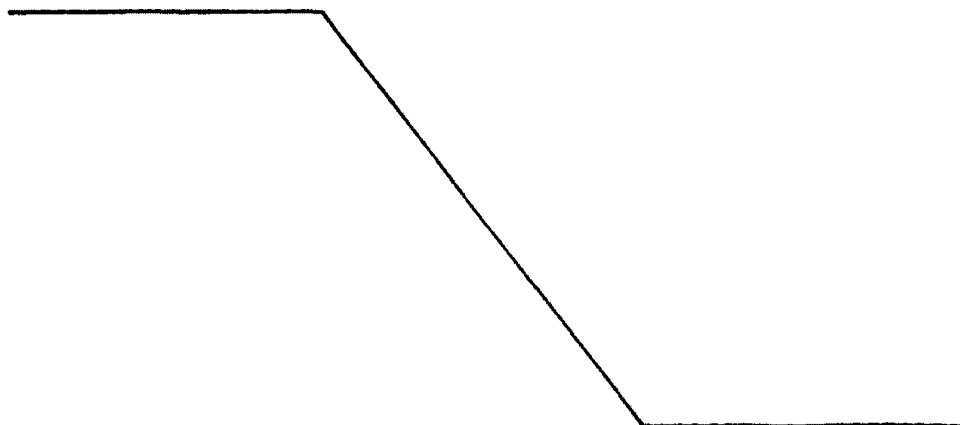
Las disoluciones parenterales de aminoácidos pre-

paradas en los Ejemplos 5-9 se examinan inmediatamente después de la esterilización por lo que se refiere al aspecto a ojo desnudo y también por lo que se refiere a la transmitancia a 420 m μ por medio de un espectrofotómetro. La Tabla 4 siguiente ilustra los resultados. - - - - -

Tabla 4

<u>Disolución</u>	<u>Aspecto</u>	<u>Transmitancia a 420 mμ (%)</u>
Ej. 5	Incoloro, transparente	96,2
6	" "	96,2
7	" "	97,4
8	" "	99,6
9	" "	99,4

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento para preparar disoluciones parenterales de aminoácidos, que contienen por lo menos un miembro elegido de entre N-acil-L-triptofanos y N-acil-L-prolinas y por lo menos un azúcar reductor, caracterizado porque comprende las etapas de disolver dichos aminoácidos y dicho azúcar reductor en agua pura, filtrar la disolución, envasar la disolución resultante en ampollas y después esterilizar la disolución al vapor. - - - - -
10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho N-acil-L-triptofano pertenece por lo menos a una especie elegida del grupo formado por N-acetil-L-triptofano, N-lactil-L-triptofano, N-fenilacetil-L-triptofano, N-fenoxiacetil-L-triptofano, N-carbobenzoxi-L-triptofano, N-oleil-L-triptofano, N-maleil-L-triptofano, N-benzoil-L-triptofano, N-glicil-L-triptofano y N-leucil-L-triptofano. - - - - -
15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho N-acil-L-triptofano pertenece por lo menos a una especie elegida del grupo formado por N-acetil-L-triptofano, N-lactil-L-triptofano, N-fenilacetil-L-triptofano, N-carbobenzoxi-L-triptofano y N-leucil-L-triptofano. - - - - -
20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-

5. racterizado porque dicha N-acil-L-prolina pertenece por lo menos a una especie elegida del grupo formado por N-acetil-L-prolina, N-lactil-L-prolina, N-fenilacetil-L-prolina, N-fenoxiacetil-L-prolina, N-benzoil-L-prolina, N-carbobenzoxi-L-prolina, N-valil-L-prolina, N-malil-L-prolina, N-óleil-L-prolina, N-glicil-L-prolina y N-leucil-L-prolina. - - - -

10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de dichos N-acil-L-triptofanos y dichas N-acil-L-prolinas es de aproximadamente 0,06 a 0,4 P/V%. - - - - -

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha concentración es de 0,07 a 0,3 P/V%. - - - - -

15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la incorporación de por lo menos uno de los aminoácidos esenciales, sus sales, aminoácidos no esenciales y sus sales. - - - - -

20. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque la concentración de dichos aminoácidos y sus sales es de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 P/V%.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho azúcar reductor es por lo menos uno elegido de entre glucosa, fructosa, maltosa y lactosa.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de dicho azúcar reductor es de aproximadamente 3 a aproximadamente 25 P/V%. - -

5. 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque dicha concentración del azúcar reductor es de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 P/V%. - - - -

12.- "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DISOLUCIONES PARENTERALES DE AMINOACIDOS". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de dieciseis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 1 ABR. 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL

