

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	466076	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	17-1-78	

5 DIC. 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77 04 303	10 Febrero 1.977	Francia

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SOLUCION ENTERAL O PARENTERAL DE IONES CALCIO Y FOSFATO"

71 SOLICITANTE (ES)
Laboratoire AGUETTANT (Société Anonyme)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1, avenue Jules Carteret, <u>LYON 7^{ème}</u> , Rhône, Francia

72 INVENTOR (ES)
Jean-Marie COTTE

73 TITULAR (ES)
Laboratoire AGUETTANT (Société Anonyme)

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de una solución para alimentación enteral o parenteral.

- Desde hace algunos años, cada vez se
5. aprecia más la alimentación parenteral, como resultado de los progresos simultáneos que se han logrado con soluciones de alimentos, administrados al hombre en forma inyectable, y con las técnicas de intervenciones quirúrgicas cada vez más arriesgadas.
10. Efectivamente, el organismo soporta más fácilmente la agresión que constituye una intervención quirúrgica, cuando antes y después de dicha intervención se encuentra en un estado metabólico y nutritivo satisfactorio.
15. Se emplea la nutrición parenteral "total", cuando el tubo digestivo presenta en cualquier punto una deficiencia que impide la alimentación bucal.
- En ciertos casos completa la vía natural, aportando directamente al torrente circulatorio las
20. sustancias nutritivas básicas asimilables por el organismo y que son necesarias para el equilibrio nutritivo metabólico del organismo.
- Los procedimientos de nutrición enteral mediante sonda necesitan asimismo el empleo de soluciones
25. de sustancias nutritivas, preparadas especialmente, y fórmulas muy parecidas a las soluciones nutritivas inyectables.
- Estas soluciones, denominadas nutritivas,
30. contienen, por consiguiente, elementos que el organismo puede utilizar, sin que éste tenga que someterlos a las transformaciones de la digestión intestinal.

Entre estas sustancias nutritivas se pueden distinguir:

- los suministradores de calorías : lípidos, glúcidos y próticos
- los elementos minerales : aniones, cationes, agua, etc...
- 5. - las sustancias nutritivas estructurales que pertenecen a las clases precedentes,
- los catalizadores de reacciones biológicas : oligoelementos, vitaminas.

10. A propósito de esta última clase, un potencial de reserva en el organismo permite aplazar su inyección, si el tratamiento es de corta duración o si la alimentación parenteral está completada con una alimentación oral. Sin embargo, es necesario aportar
15. estos elementos regularmente por vía inyectable, cuando el enfermo está sometido a una nutrición parenteral prolongada.

Se estabilizan fácilmente y se conservan estériles las soluciones simples de cada sustancia
20. nutritiva citada. Pero es conveniente administrar todos los elementos en forma de mezcla única en la nutrición parenteral de larga duración. Ahora bien, hasta hoy día no existe ninguna disolución que permita conservar estériles todas las sustancias nutritivas necesarias
25. para la alimentación parenteral prolongada, a causa de la incompatibilidad físico-química de los componentes entre sí, presentando condiciones distintas de estabilización para cada uno de ellos (como el pH, potencial de óxido—reducción) o bien de su propia
30. naturaleza (precipitación que elimina la posibilidad de una solución). Debe observarse que la concentración

deseada, que con frecuencia es elevada, constituye un factor suplementario de inestabilidad.

- En el caso particular de mezclas que contengan una sal cálcica y un fosfato de un catión que sea también soluble, se comprueba la formación de un precipitado insoluble de fosfato cálcico el cual enturbia la solución que es clara. A fin de evitar la formación de este precipitado, sería preciso utilizar medios incompatibles con el fin que se pretende, ya que presenta propiedades más o menos antifisiológicas. Así la adición de gran cantidad de un ácido fuerte podría evitar la formación del mencionado precipitado.
- 5.
- 10.

- Ahora bien, es muy interesante poder obtener soluciones estériles y estables con el paso del tiempo, que contengan una mezcla de los elementos calcio y fósforo, sin que presenten el menor indicio de precipitación que imposibilitaría su uso en la alimentación parenteral.
- 15.

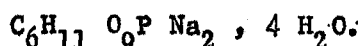
- El procedimiento de la invención consiste en presentar uno de los componentes, teóricamente incompatible desde el punto de vista físico-químico, en determinada forma química que anula la propiedad que posee de reaccionar frente al otro componente, conservando al mismo tiempo, sus propiedades farmacológicas y nutritivas.
- 20.

- Cuando se trata de una mezcla de calcio y fósforo, este procedimiento consiste en lograr que dichos elementos sean compatibles mediante un enmascaramiento químico de los fosfatos. El hecho de que sea posible obtener soluciones que contengan calcio y fósforo a la vez, sin que ocurra ninguna precipitación de fosfato cálcico, permite que la biodisponibilidad de estos elementos sea mayor, sin que, por supuesto,
- 25.
- 30.

esto perjudique a los otros elementos de la solución,

- Se obtiene este resultado empleando meléculas que contengan fósforo y en las cuales el ión fosfato, unido por medio de un enlace de tipo osídico o de éster fosfato (glucosa fosfato, glicerofosfato y esas fosfato.), no manifiesta gran parte de sus incompatibilidades con los iones alcalino-térreos.
- 5.

- En una forma preferida de ejecución de la invención, este procedimiento consiste en emplear la glucosa-1-fosfato sódico que presenta la fórmula :
- 10.



- El calcio se presenta ventajosamente formando sales ionizadas o complejas. Los dos elementos fosfato y calcio, en la forma que se ha definido antes, pueden preferiblemente mezclarse con otras moléculas ionizadas o sin ionizar, exponiéndose seguidamente una lista no limitativa :
- 15.

- I - Sales sódicas, potásicas, líticas,
- Sales magnésicas y de estroncio,
20. - Sales de los metales llamados generalmente oligoelementos.
- II - Cloruros, yoduros, bromuros,
- Sulfatos, carbonatos, hidrogenocarbonatos,
- Citratos, isocitratos, cis-acitratos,
25. - Lactatos, piruvatos,
- Gluconatos.
- III - Aminoácidos
- Polipéptidos procedentes de la hidrólisis enzimática o química de las proteínas.
30. IV - Glúcidos (glucosa, fructosa, maltosa, pentosa, sorbitol, manitol, glicerol, alcohol etílico),

V - Lípidos : Triglicéridos o ácidos grasos libres o esterificados, de cadena carbonada corta, mediana o larga, saturada o no saturada (estos lípidos se presentan en formas diversas, emulsionadas con la ayuda de varios procedimientos y productos emulsionantes).

5. VI - Vitaminas hidrosolubles o liposolubles.

VII - Estabilizadores y conservadores autorizados :
ácido ascórbico, tocoferol, etc. ...

10. Se puede emplear la glucosa-1-fosfato sódico o potásico en polvo o en solución. Cuando la solución final contiene menos de 400 mg de calcio por litro, se puede introducir la cantidad de glucosa-1-fosfato necesaria para el aporte del fósforo, una vez que los otros componentes estén disueltos, pero antes de ajustar el volumen final.

15. Seguidamente se indica la fórmula de una solución así :

	. Glucosa	200 g
	. Cloruro sódico	2,9 g
	. Cloruro potásico	4,1 g
20.	. Glucosa-1-fosfato sódico	3,64 g
	. Gluconato cálcico 1 H ₂ O	3,36 g
	. Sulfato magnésico 7 H ₂ O	0,50 g
	. Agua para la preparación inyectable	
	cantidad suficiente para	1 000 ml.

25. Cuando la cantidad de calcio es mayor que 400 mg/l, el pH de la solución debe mantenerse inferior a 6,5 y se añade la cantidad de glucosa-1-fosfato necesaria para el aporte de fósforo, antes de ajustar el volumen final.

30. Ahora, seguidamente, se indica una composición de este último tipo de solución :

	. Cloruro sódico	43,248 g
	. Cloruro potásico	119,360 g
	. Acetato sódico 3 H ₂ O	114,240 g
	. Lactato sódico 60% p/p	44,800 g
5.	. Sulfato sódico anhidro	5,680 g
	. Lactato magnésico 3 H ₂ O	71,816 g
	. Glucosa-l-fosfato como sal disódica	100,300 g
	. Gluco heptonato cálcico	78,400 g
	. Agua para la preparación inyectable	
10.	cantidad suficiente para	1 000 ml.

En este último caso, la disminución del pH y un calentamiento durante el período de preparación, permiten obtener soluciones acuosas muy concentradas de fósforo y calcio (varias decenas de gramos por litro).

15. Tal como se deduce de estas fórmulas, la glucosa-l-fosfato sódico o potásico, aporta cantidades importantes de sodio o potasio, que se pueden calcular fácilmente. La experiencia demuestra que la glucosa-l-fosfato potásico o sódico es estable en solución y que
20. la unión osídica entre glucosa y fosfato no se hidroliza durante la esterilización de las soluciones mediante el calor en las condiciones ordinarias. Las soluciones preparadas de esta manera permanecen limpias y estables.

Desde el punto de vista del metabolismo,
25. la unión osa-fosfato se hidroliza rápidamente en el organismo, en el suero e hígado, y el ión fosfato que se libera rápidamente, es inmediatamente biodisponible.

= . =

N O T A

30. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

466076

1.- Procedimiento para la preparación de una solución enteral o parenteral de iones calcio y fosfato, apta para el equilibrio metabólico del organismo en tratamientos clínicos o terapéuticos, caracterizado porque esencialmente comprende combinar una solución portadora de calcio, bien como sal ionizada o bien acompañado por componentes terapéuticamente aceptables que presentan concentraciones de sal o de complejo tales que proporcionan dosis de calcio inferiores a 400 mgr/l u opcionalmente de hasta varias decenas de grs/l con compuestos fosforados en cuyas moléculas el ion fosfato está unido por un enlace osídico, selectivamente del tipo éster-fosfato, preferentemente éster fosforado de osas y mas especialmente glucosa-1-fosfato sódico, completar a continuación el volumen final hasta el nivel de dosificación terapéutica y, particularmente, tamponar la solución antes de completar su volumen a pH inferior a 6,5 cuando la proporción de calcio es superior a 400 mg, por litro o bien llevando el pH a niveles mas bajos y calentando durante la preparación cuando la proporción de calcio es mas elevada.

2.- Procedimiento para la preparación de una solución enteral o parenteral de iones calcio y fosfato.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 8 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 17 de Enero de 1978

p.a.

J A I M E I S E R N
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

mc.