

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 604**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/IB2013/055827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13765500 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2874603**

54 Título: **Solución de mantenimiento de glucosalina para la administración parenteral pediátrica**

30 Prioridad:

17.07.2012 IT RM20120341

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2019

73 Titular/es:

**ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE
SCIENTIFICO MATERNO-INFANTILE BURLO
GAROFOLO- OSPEDALE DI ALTA
SPECIALIZZAZIONE E DI RILIEVO (100.0%)
Nazionale per La Salute Della Donna E Del
Bambino Via dell' Istria 65/1
34137 Trieste, IT**

72 Inventor/es:

**CALLIGARIS, LORENZO;
GERMANI, CLAUDIO y
ZANON, DAVIDE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 707 604 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

Solución de mantenimiento de glucosalina para la administración parenteral pediátrica

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere al campo farmacéutico, en particular, a una solución para el reemplazo de electrolitos, adecuada para administración parenteral y uso pediátrico. La solución es particularmente útil en contextos hospitalarios para el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, en particular para prevenir la hiponatremia iatrogénica. El mantenimiento parenteral de la hidratación en pacientes pediátricos se realiza normalmente usando soluciones de mantenimiento de electrolitos. Debido a que el suministro parenteral de sodio y potasio proporcionado por las soluciones de mantenimiento de electrolitos estándar puede ser insuficiente en el niño, y la deficiencia de estos solutos puede conducir a hiponatremia secundaria junto con consecuencias potencialmente muy graves, a veces letales, se ha desarrollado una solución para uso pediátrico y administración parenteral, que permite proporcionar un suministro apropiado de potasio y sodio para reemplazar los electrolitos y, al mismo tiempo, mantener niveles apropiados de glucosa, sin inducir acidosis.

Técnica anterior

15 El documento EP 0393909 divulga una composición para el tratamiento de la diarrea que comprende loperamida, o una sal o un profármaco de la misma, y un agente rehidratante oral, junto con excipientes apropiados. El agente rehidratante consiste en azúcares, sales y aminoácidos, en el que los azúcares pueden ser sacarosa, fructosa o glucosa, las sales son sales de sodio, potasio, calcio o magnesio y los aminoácidos son alanina o glicina. En la composición, la loperamida está en una cantidad de 0,5-10 mg, preferentemente 1-4 mg por dosis unitaria; el agente hidratante está en una cantidad de 1-10 g, en el que la glucosa es 1-6 g, en el que las sales son 0,1-4 g por dosis unitaria. La dosis unitaria se establece en base a un sujeto de 70 kg de peso promedio. La composición es para administración oral, preferentemente para formulaciones reconstituibles.

25 El documento US4942042 divulga una composición para el tratamiento de la diarrea que comprende un material absorbente capaz de absorber bacterias intestinales patógenas (esmectita), sales de sodio, sales de potasio y un azúcar. Las sales son NaCl, KCl y NaH-CO₃ y el azúcar es glucosa o dextrosa. Este documento aporta datos clínicos relacionados con niños, de 1 a 24 meses de edad, hospitalizados con diarrea que requieren rehidratación oral.

El documento EP0482580 divulga una composición para el tratamiento de la diarrea que comprende clorhidrato de loperamida y un sacárido, monosacárido u oligosacárido o un polialcohol-azúcar en una cantidad al menos 3.000 veces menor que la loperamida.

30 El documento EP0919239 divulga el tratamiento de la gastroenteritis aguda mediante la administración de una solución de rehidratación que comprende al menos un compuesto que tiene una acción sinérgica seleccionada de entre antiséptica, prebiótica, modificadora del tránsito intestinal, y arcilla. La deshidratación en niños, debida a una gastroenteritis aguda, se trata mediante la administración oral de una solución específica para la deshidratación que comprende iones de glucosa, sacarosa, citrato, cloruro, potasio y sodio, y al menos un compuesto seleccionado de entre antiséptico, prebiótico, modificador del tránsito intestinal, y arcilla.

35 El documento FR255806 divulga una solución para la rehidratación oral de bebés con gastroenteritis, principalmente derivada de virus, que comprende citrato, cloruro, potasio y sodio.

40 El documento EP0204601 divulga una composición para el tratamiento de la diarrea que comprende: arcilla basada en silicato doble de aluminio y magnesio, que absorbe bacterias intestinales patógenas, sales de sodio, sales de potasio y azúcar tales como la glucosa o dextrosa, y preferentemente un bicarbonato, además puede comprender un agente que ayuda a dispersar las sustancias absorbentes en el agua.

45 El documento WO2004032823 divulga una composición adecuada para minimizar los efectos secundarios de la gastroenteritis en adultos, tales como molestias y fatiga. La solución comprende un antiséptico intestinal, un agente que altera el tránsito intestinal y glucosa y/o sacarosa; estos últimos están en una cantidad tal que la osmolaridad esté comprendida entre 260 y 290 mosm, con el fin de mejorar la absorción de sodio.

En los pacientes pediátricos, el mantenimiento de la hidratación parenteral normalmente se lleva a cabo usando soluciones de mantenimiento de electrolitos. Dichas soluciones tienen bajos contenidos de sodio y potasio, que son inadecuados para uso pediátrico (Keijzers G, McGrath M, Bell C. Survey of paediatric intravenous fluid prescription: are we safe in what we know and what we do? Emerg Med Australas. 2012 Feb;24(1):86-97).

50 Además, la literatura científica informa acerca del uso bien establecido de soluciones isotónicas para el mantenimiento de la hidratación del niño hospitalizado bajo condiciones de estrés, dolor o infección respiratoria, en el que es probable que se

5 produzca una hiponatremia debido a la presencia concurrente de síndrome causado por la secreción inapropiada de hormona antidiurética (Alves JT, Troster EJ, de Oliveira CA. Isotonic saline solution as maintenance intravenous fluid therapy to prevent acquired hyponatremia in hospitalized children. *J Pediatr* (Rio J). 2011 Nov-Dec;87(6):478-86; Saba TG, Fairbairn J, Houghton F, Laforte D, Foster BJ. A randomized controlled trial of isotonic versus hypotonic maintenance intravenous fluids in hospitalized children. *BMC Pediatr*. 2011 Sep 23; 11:82; Choong K, Arora S, Cheng J, Farrokhyar F, Reddy D, Thabane I, Walton JM. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):857-66. Epub 2011 Oct 17; Beck CE. Hypotonic versus isotonic maintenance intravenous fluid therapy in hospitalized children: una revisión sistemática. *Clin Pediatr* (Phila). 2007 Nov;46(9):764-70; Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hiponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1279-84).

15 Además, la hidratación de mantenimiento pediátrica puede realizarse a través de soluciones no isotónicas o soluciones de hidroelectrolitos de mantenimiento equilibrado, o lactato de Ringer, o mediante combinaciones extemporáneas de soluciones que comprenden, por ejemplo, un tercio de solución fisiológica y 2/3 de solución de mantenimiento de hidroelectrolitos o solución de mantenimiento de hidro-electrolitos al 50% y solución fisiológica al 50%. Dichas soluciones no permiten un suministro apropiado de electrolitos y/o azúcares.

El uso de soluciones de lactato de Ringer es conocido, sin embargo, tienen un uso restringido en pediatría tal como, por ejemplo, en procedimientos de anestesia en post-cirugía, pero su uso es inadecuado, ya que la cantidad de potasio es insuficiente (4 mEq/l).

20 De hecho, sin preparaciones específicas, en la práctica clínica real, el mantenimiento de la hidratación parenteral en pacientes pediátricos se lleva a cabo mediante soluciones de mantenimiento de electrolitos, que tienen bajos contenidos de sodio y potasio, un suministro insuficiente de glucosa y una osmolaridad demasiado baja.

En los niños, el suministro insuficiente de sodio y potasio proporcionado por las soluciones de mantenimiento de electrolitos estándar conduce a consecuencias muy graves, a veces letales, ya que la deficiencia de dichos solutos puede causar una hiponatremia secundaria en los niños.

25 Por el contrario, la solución fisiológica tiene una osmolaridad suficientemente alta en comparación con las soluciones de mantenimiento de electrolitos estándar, pero la reticencia de los pediatras a usarla como solución isotónica, en lugar de soluciones hipo-osmolares, es debida a algunas de sus limitaciones: ausencia de potasio, ausencia de glucosa, riesgo de expansión del volumen extracelular (Holliday MA. Isotonic saline expands extracellular fluid and is inappropriate for maintenance therapy. *Pediatrics*. 2005 Ene;115(1):193-4; respuesta del autor 194), hyperchloraemia and acidosis risk (Mann C, Held U, Herzog S, Baenziger O. Impact of normal saline infusion on postoperative metabolic acidosis *Paediatr Anaesth*. 2009 Nov;19(11):1070-7).

30 El uso de combinaciones de soluciones extemporáneas recién hechas (solución salina al 50% diluida con solución de glucosato al 10% y suplementada con potasio) es poco práctico, está sujeto a contaminación y poca esterilidad, y a error iatrogénico a partir de determinaciones erróneas o diluciones extemporáneas.

35 De lo indicado anteriormente, existe la necesidad de tener una solución lista para ser usada, que permita suministros adecuados de potasio y sodio para el mantenimiento de electrolitos y, al mismo tiempo, el mantenimiento de niveles suficientes de glucosa.

40 El problema técnico indicado anteriormente se resuelve con las soluciones de la presente invención, que se caracterizan por una concentración de electrolitos menor que la solución fisiológica, en el que una parte de sodio se reemplaza por potasio y la concentración de iones de cloro se reduce. Además, dichas soluciones son hipermolares que las soluciones de glucosa al 5% conocidas en la técnica. Tal como ya se ha indicado, la eventual limitación en la infusión de solución fisiológica (además de la deficiencia de glucosa y de potasio) es que puede ocurrir una expansión de volumen extracelular (Holliday MA. Isotonic saline expands extracellular fluid and is inappropriate for maintenance therapy. *Pediatrics*. 2005 Ene; 115(1):193-4; respuesta del autor 194), y puede causarse hipercloremia con un riesgo posterior de acidosis (Mann C, Held U, Herzog S, Baenziger O. Impact of normal saline infusion on postoperative metabolic acidosis *Paediatr Anaesth*. 2009 Nov; 19(11):1070-7). Por consiguiente, la reducción del contenido de NaCl de la presente invención, aunque permanece muy por encima del de las soluciones hipotónicas, representa una clara mejora.

45 Dichas características proporcionan rendimientos mejorados a las soluciones de la presente invención. Por ejemplo, la glucosa resulta en lista para usar para el organismo, la concentración de iones de sodio y cloro previenen la hiponatremia sin incurrir en acidosis, y la presencia de potasio restablece la concentración fisiológica en el organismo del niño.

50 La baja osmolaridad permite la administración periférica, sin embargo, la solución puede usarse también para infusión central.

El riesgo de acidosis metabólica puede reducirse adicionalmente debido a la presencia de lactato de sodio.

Objeto de la invención

5 Un objeto de la presente invención es una solución parenteral para uso pediátrico que comprende por cada 1.000 ml de solución: sodio en una concentración comprendida entre 90 y 120 mEq/l, cloro en una concentración comprendida entre 90 y 120 mEq/l, potasio en una cantidad no menor de 20 mEq, preferentemente comprendida entre 20 y 25 mEq/l, glucosa en una cantidad comprendida entre el 5% y el 7,5%, y que tiene una osmolaridad teórica menor de 750 mOsm/l.

En una realización de la presente invención, la solución comprende por cada 1.000 ml de solución:

NaCl 100 mEq/l

Aspartato K 20 mEq/l

Glucosa 50 g/l

10 En otra realización de la presente invención, la solución comprende por 1.000 ml de solución:

NaCl 80 mEq/l

Lactato de Na 20 mEq/l

KCl 20 mEq/l

Glucosa 50 g/l

15 En todavía una realización adicional de la presente invención, la solución comprende por cada 1.000 ml de solución:

Lactato de Na 100 mEq/l

KCl 20 mEq/l

Cloruro de lisina 80 mEq/l

Glucosa 50 g/l

20 Un objeto adicional de la presente invención es el uso de las soluciones indicadas anteriormente para el reemplazo parenteral de electrolitos en niños, en particular en niños hospitalizados.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

25 En el ámbito de la presente invención, hiponatremia significa la perturbación de los electrolitos, en el que la concentración de sodio en plasma es menor que la normal, en particular menor que 135 mEq/l.

En el ámbito de la presente invención, mantenimiento significa el mantenimiento del equilibrio de electrolitos en el sujeto pediátrico, que es incapaz de autohidratarse de manera autónoma.

En el ámbito de la presente invención, rehidratación parenteral significa el remedio terapéutico para mantener o restaurar la reserva de agua, electrolitos y metabolitos del organismo mediante administración intravenosa de ingredientes activos.

30 En el ámbito de la presente invención, solución de mantenimiento de hidro-electrolitos significa una solución acuosa de electrolitos adecuada para el mantenimiento sostenido de concentraciones de soluto en el entorno acuoso de un organismo con circulación periférica.

35 En el ámbito de la presente invención, solución de mantenimiento pediátrica estándar significa una solución de infusión, en la que 1.000 ml consisten en 50,000 g de glucosa anhidra, 4,080 g de acetato de sodio 3 H₂O, 1,170 g de cloruro de sodio, 1,680 g de cloruro de potasio, 0,508 g de cloruro de magnesio 6 H₂O, 0,184 g de cloruro de calcio.2 H₂O, 450 mOsm/l, pH 5 (sodio 50,00 mEq/l, acetato 38,000 mEq/l, potasio 22,500 mEq/l, magnesio 5,0 mEq/l, calcio 2,5 mEq/l, cloruro 50,0 mEq/l). En el ámbito de la presente invención, lactato de Ringer significa una solución que es isotónica en comparación con la sangre, adecuada para administración intravenosa, en la que 1.000 ml consisten en ion sodio 132 mEq (130 mmol/l), ion cloruro 112 mEq (109 mmol/l), lactato 29 mEq (28 mmol/l), ion potasio 5 mEq (4 mmol/l), calcio 4 mEq (2 mmol/l).

40 En las soluciones objeto de la presente invención, la concentración de electrolito es más baja que la solución fisiológica (154 mEq/l de NaCl) y una parte de sodio ha sido reemplazada por potasio.

- 5 La selección de una concentración de NaCl más baja que la solución fisiológica (100 mEq/l en lugar de 154) es debida al hecho de que, en el mantenimiento ordinario del equilibrio de hidrosalina en los niños, un suministro de Cl excesivo puede conducir a acidosis. En la práctica, las recomendaciones convencionales con respecto a los requisitos de NaCl y agua para un niño sano, que todavía se aplican en muchos contextos hospitalarios, informan de cantidades muy inferiores de Na (25-30 mEq/l).
- Esta solución muestra rendimientos superiores a los de una solución fisiológica simple complementada con glucosa al 5%, debido a la presencia de K.
- 10 La adición de electrolitos a una solución de glucosa al 5%, cuya osmolaridad es de aproximadamente 278 mOsm/l, aumenta la osmolaridad global de la solución, haciendo que sea ligeramente hiperosmolar con un valor teórico de aproximadamente 518 mOsm/l.
- Tras la inyección, la glucosa presente en las soluciones es explotada fácilmente por el organismo.
- Además, la concentración de NaCl resulta suficientemente alta como para contrarrestar la hiponatremia, sin alcanzar los niveles de la solución fisiológica, que, por otro lado, es pobre en glucosa y potasio y proporciona una cantidad de cloro excesiva para un niño, conduciendo a un riesgo consiguiente de acidosis.
- 15 El lactato de sodio presente es capaz de contrarrestar un posible componente de la acidosis metabólica.
- La adición de K a la solución permite mantener o restaurar la reserva de potasio. Las soluciones de la presente invención se preparan para la administración parenteral mediante la adición de excipientes y conservantes adecuados conocidos por los expertos en técnicas farmacéuticas.
- La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los ejemplos no limitativos siguientes.
- 20 **Ejemplos**
- La solución que comprende 100 mEq/l Na, 100 mEq/l Cl, 20 mEq/l K, glucosa al 5% se administró a 300 sujetos pediátricos, sin evidencia de eventos indebidos.
- 25 La solución se presentó a 300 pacientes bajo supervisión transitoria para mantenimiento durante el ayuno o hidratación insuficiente debida a enfermedades respiratorias, tales como bronquiolitis o neumonía, supervisión postoperatoria, antes y después de realizar procedimientos invasivos que requieren un ayuno prolongado como, por ejemplo, después de una reducción de fractura bajo sedación profunda, gastroenteritis sin deshidratación considerable, pero con vómitos incoercibles.
- La solución se usó en todas las circunstancias en las que se requirió hidratación de mantenimiento y según los criterios de exclusión indicados a continuación.
- 30 La edad de los pacientes inscritos estaba comprendida entre 1 mes y 17 años, con una edad promedio de 4,5 años. Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes capaces de autohidratarse espontáneamente sin prescripción para evitar la toma de líquidos, pacientes prescritos para recibir solución fisiológica (en los casos de deshidratación, hipovolemia distributiva debida a shock séptico o anafiláctico), pacientes con deterioro de electrolitos ya conocido, pacientes con hipoglucemia, pacientes con insuficiencia renal, pacientes con insuficiencia suprarrenal, pacientes con cardiopatía y pacientes con insuficiencia hepática.
- 35 En todos los pacientes tratados, se realizó una supervisión de electrolitos y de glucemia antes de iniciar la infusión. Se realizó una supervisión adicional de los electrolitos y la glucemia en tiempos variables según el contexto clínico, comprendidos entre 12 y 24 horas en 179 pacientes, mientras que en 121 pacientes no se realizó una supervisión de la infusión de menos de 12 horas.
- 40 En ningún caso se observó un deterioro electrolítico significativo o complicaciones clínicas relacionadas eventualmente con desequilibrios de hidro-electrolitos, tales como convulsiones, coma o arritmias.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución parenteral para uso pediátrico que comprende, por cada 1.000 ml de solución de sodio en una concentración comprendida entre 90 y 120 mEq/l, cloro en una concentración comprendida entre 90 y 120 mEq/l, potasio en una cantidad comprendida entre 20 y 25 mEq/l, glucosa en una cantidad comprendida entre el 5% y el 7,5%, y con una osmolaridad teórica de menos de 750 mOsm/l.
2. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 1, en la que el sodio está en forma de sal inorgánica.
3. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 2, en la que la sal inorgánica es NaCl.
4. Solución parenteral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el potasio está en forma de sal inorgánica.
- 10 5. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 4, en la que la sal inorgánica es KCl.
6. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 1, en la que el sodio está en forma de sal de un ácido orgánico.
7. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 6, en la que el ácido orgánico es ácido láctico o aspártico.
8. Solución parenteral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el cloro está en forma de cloruro de lisina.
- 15 9. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 1, que comprende por cada 1.000 ml de solución:
NaCl 100 mEq/l
Aspartato de K 20 m Eq/l
Glucosa 50 g/l
- 20 10. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 1, que comprende por 1000 ml de solución:
NaCl 80 mEq/l
Lactato de Na 20 mEq/l
KCl 20 mEq/l
Glucosa 50 g/l
- 25 11. Solución parenteral para su uso según la reivindicación 1, que comprende por cada 1.000 ml de solución:
Lactato de Na 100 mEq/l
KCl 20 mEq/l
Cloruro de lisina 80 mEq/l
Glucosa 50 g/l
- 30 12. Solución parenteral para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como agente para el mantenimiento de electrolitos.