

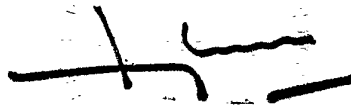
MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

Este invento diz respeito a um processo para a preparação duma composição veterinária aquosa compreendendo a mistura de não menos do que 300 partes de iões de sódio, 10 a 15 partes de iões de potássio, não menos do que 95 partes de iões de cloreto, 200 a 400 partes de iões de bicarbonato e/ou um ou mais precursores metabólicos dos mesmos tais como acetato, lactato ou citrato, 0,1 a 1,0 partes de iões de magnésio, 5 a 15 partes (adicional) de iões de citrato, e não mais do que 1000 partes de dextrose, tendo a composição uma osmolaridade total de 1100 a 2400 mosmol⁻¹, de preferencia cerca de 1600 mosmol⁻¹.

=====
BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO VETERINARIA
CONTENDO IÃO SODIO"



-2-

A composição preparada de acordo com o processo do invento é útil para o tratamento de colapso por infusão intravenosa.

Este invento refere-se a composições veterinárias úteis para o tratamento de perturbações em animais domésticos, e em particular a composições úteis para o tratamento do colapso em animais domésticos e à utilização de tais composições no tratamento do colapso por injeção intravenosa.

As causas comuns do colapso em animais domésticos inclui colimastite em vacas (que é um exemplo de colapso por endotoxina), desidratação aguda como por exemplo em vitelas com diarreia, e perdas de sangue em cães e gatas, por exemplo a seguir a um acidente ou ferimento. Os sintomas consistem tipicamente em hipovolémia, resposta cardíaca reduzida e perfusão periférica e acidose. Podem-se dar também hipoglicémia e hipercalémia.

Os métodos de tratamento previamente propostos compreendem por isso re-hidratação utilizando-se um grande volume de líquido que é administrado oral ou parenteralmente.

GB-A-1.581.826 descreve uma composição oral de re-hidratação destinada a ser utilizada no tratamento de diarreia, desidratação pós-operatória e "stress bem como um método de tratamento que compreende a administração duma solução aquosa da composição. A composição compreende 40 a 70% em peso dum monosacárido tal como glucose, 7,5 a 30% em peso dum aminoácido natural activamente absorvido tal como glicina, e 0,5 a 10% em peso de ácido cítrico ou dum seu sal tal como citrato de tri-potássio, bem como, opcionalmente, cloreto de sódio e/ou outros iões tais como bicarbonato.

FR-A-2.467.599 descreve uma composição destinada ao tratamento de diarreia que compreende um amino ácido ou um seu sal como glutamato de sódio, um carbonilato de sódio tal como acetato de sódio, e glucose,

bem como, opcionalmente, iões de potássio, magnésio e/ou bicarbonato. A composição é administrada oral ou intravenosamente sob a forma duma solução aquosa aproximadamente isotónica (isotónica = $300 \text{ mOsmole l}^{-1}$).

A infusão de grandes volumes duma solução salina isotónica em casos de colapso também faz parte do âmbito da técnica.

Uma desvantagem destas composições da técnica anterior consiste nos grandes volumes de líquido necessários e o prolongado período de tempo durante o qual a infusão intravenosa deve ser efectuada.

Foi divulgado por Nakayama et al ("Circulatory Shock" 13: 149-159 (1984)) que a injeção de pequenos volumes (3-4 ml/kg num carneiro fêmea adulto sob colapso) de solução salina hipertónica ($2.400 \text{ mOsmole l}^{-1}$) pode reconstituir parcialmente o volume de plasma, a resposta cardíaca e a perfusão periférica numa extensão significativa e num curto espaço de tempo.

Descobriram-se agora novas composições que combinam a eficácia no tratamento do colapso em animais domésticos com a facilidade de formulação e estabilidade eficiente.

Deste modo, o presente invento proporciona uma composição veterinária aquosa compreendendo não menos do que 300 partes de iões de sódio, 10 a 15 partes de iões de potássio, não menos do que 95 partes de iões de cloreto, 200 a 400 partes de iões de bicarbonato e/ou um ou mais precursores metabólicos dos mesmos tais como acetato, lactato ou citrato, 0,1 a 1,0 partes de iões de magnésio, 5 a 15 partes (adicional) de iões de citrato, e não mais do que 1000 partes de dextrose, tendo a composição uma osmolaridade total de 1100 a $2400 \text{ mOsmole l}^{-1}$, de preferencia cerca de



1600 mOsmol l^{-1} . Todas as quantidades especificadas aqui são calculadas com base no número de moles equivalentes utilizado.

Vantajosamente, para aumentar a estabilidade de armazenagem, a dextrose e os outros componentes dissolvidos da composição são armazenadas separadamente em dois contentores como soluções aquosas respectivas que são misturadas uma com a outra imediatamente antes da utilização. Tipicamente, as duas soluções terão uma osmolaridade aproximadamente igual. Assim, num modelo de realização do invento, a solução de dextrose contém desde 500 a 1200 mmoles de dextrose por 500 ml de água e a outra solução a ser misturada com ela contém 610 a 1200 moles de iões por 500 ml de água. Tipicamente, as duas soluções são misturadas em conjunto, por exemplo, em quantidades aproximadamente iguais, a fim de se obter uma composição veterinária aquosa de acordo com o invento.

Os dois contentores são geralmente feitos dum material plástico adequado para grandes volumes de infusão intravenosa, tal como polietileno de alta ou baixa densidade, ou PVC plastificado. Os contentores podem ser rígidos, semi-rígidos ou flexíveis e podem ser colocadas juntos de forma adequada. Num modelo de realização, cada contentor tem duas aberturas. Uma das aberturas é destinada ao enchimento com o líquido e é tapável. A outra abertura está fechada por meio dum septo plástico/elastomérico que permite a passagem duma agulha, deixando deste modo sair o conteúdo do contentor. A composição é tipicamente administrada por utilização dum sistema de distribuição com uma peça em Y em que os braços do cateter tem agulhas para esvaziar os contentores como descrito. As duas correntes de líquido são assim misturadas no sistema de distribuição antes de atingirem a veia durante a administração.

O invento proporciona ainda um método de tratamento do colapso em animais domésticos, o qual compreende a administração intravenosa ao animal que sofre de colapso da referida composição aquosa.

O invento proporciona adicionalmente um processo para preparar a referida composição aquosa o qual compreende a mistura em conjunto dos ingredientes nas proporções necessárias.

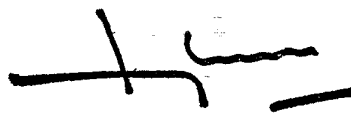
A composição aquosa do invento é preparada tipicamente por mistura em conjunto duma composição em pó seco e água.

Assim, o invento proporciona ainda adicionalmente uma composição em pó seco compreendendo não menos do que 300 partes de iões de sódio, 10 a 15 partes de iões de potássio, não menos do que 95 partes de iões de cloreto, 200 a 400 partes de iões de bicarbonato e/ou um ou mais precursores metabólicos dos mesmos tais como acetato, lactato ou citrato, 0,1 a 1,0 partes de iões de magnésio, 5 a 15 partes (adicional) de iões de citrato, e não mais do que 1000 partes de dextrose.

De acordo com um modelo de realização do invento, as composições veterinárias conterão 300 a 700 partes de iões de sódio, 95-270 partes de iões cloreto e 500 a 1000 partes de dextrose.

As composições veterinárias do invento conterão tipicamente pelo menos 80, mais particularmente 80 a 260 partes, por exemplo 172 partes, de cloreto de sódio.

O ião de potássio pode estar na forma de bicarbonato de potássio ou citrato de mono-, di ou tripotássio, mas vantajosamente é apresentada como 10 a



-7-

15 partes, mais particularmente cerca de 13 partes, de cloreto de potássio.

O citrato é preferivelmente um citrato de sódio tal como citrato de trisódio que pode ser anidro.

Num modelo de realização, a composição veterinária do invento pode incluir adicionalmente até 5 partes de iões de cálcio, mais particularmente cerca de 3 partes de iões de cálcio, que pode estar na forma de cloreto.

Se desejado, as composições deste invento podem conter outras substancias tais como vitaminas minerais, amino ácidos, excipientes ou semelhantes, de maneira convencional. Vantajosamente, a composição aquosa do invento pode incluir agentes preservativos tais como bactericidas e/ou fungicidas, para otimizar a vida de armazenagem.

Note-se que agentes anti-bacterianos podem ser administrados em conjunto com as composições do invento. Exemplos de agentes anti-bacterianos adequados para tal utilização incluem ampicilina, amoxicilina e tetraciclina.

Em geral, as composições em pó seco do invento podem ser preparadas por mistura em conjunto de componentes individuais de maneira convencional. Vantajosamente, um ou mais das componentes pode estar na forma anidra, a fim de otimizar a estabilidade da composição em pó seco. Uma vez misturada, a composição pode ser metida em saquinhos ou outros contentores convencionais. As composições aquosas do invento podem ser preparadas por dissolução das composições em pó seco do invento em água, que de preferencia foi esterilizada e tornada livre de pirogêneo.

Assim, as composições do invento, podem ser apresentadas como um pó seco que pode ser dissolvido em água na medida do necessário, como uma solução aquosa que está pronta para ser utilizada, na forma dum pacote duplo em que o pó seco é apresentado separadamente dum contentor de água esterilizada, ou na forma dum pacote duplo em que a solução de dextrose vem separada da solução dos outros componentes da composição.

Num modelo de realização do invento particularmente vantajoso, uma solução aquosa para injeção intravenosa compreende pelo menos 300, mais particularmente 300 a 700, mmoles de iões de sódio, 10 a 15 mmoles de iões de potássio, pelo menos 95, mais particularmente 95 a 270, mmoles de iões de cloreto, 200 a 400 mmoles de iões de bicarbonato e/ou seu(s) precursor(es), 0,1 a 1,0 mmoles de iões de magnésio, 5 a 15 moles de iões de citrato, e não mais do que 1000, mais particularmente 500 a 1000, mmoles de dextrose por litro de água. A osmolaridade duma tal solução vai assim desde 1100 a 2400 mOsmole l^{-1} .

Uma vantagem particular da composição aquosa do invento é de que apenas é necessário administrar um volume pequeno (3 a 15 ml/kg, por exemplo, cerca de 0,5l para uma vitela de 50 kg e cerca de 2,5l para uma vaca de 500 kg), e o mesmo pode ser administrado durante um curto periodo de tempo. Este pode ser seguido se necessário por uma dose adicional da composição aquosa do invento, ou por terapia de fluido convencional, tal como a administração de solução salina isotónica. O método do invento é particularmente adequado para utilização no caso em que o animal está inicialmente demasiado fraco para receber fluidos pela via oral. O método do invento proporciona uma reversão rápida e eficaz do colapso, com restauração substancial da resposta cardíaca, perfusão periférica e volume de plasma e melhoramento da hipoglicémia e acidose.

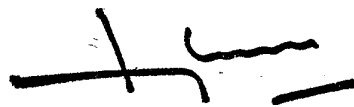
Os seguintes exemplos ilustram
o invento:

Exemplo 1

Preparou-se um total de 167,45g
da seguinte composição por mistura em conjunto dos seguintes
ingredientes na forma de pó seco.

	<u>Gramas</u>	<u>mMoles</u>
Cloreto de sódio	10	172
Bicarbonato de sódio	21	250
Cloreto de potássio	1	13,4
Dextrose anidra	132	733
Cloreto de magnésio	0,05	0,5
Diidrato de citrato de sódio	3,4	12

A composição total foi então
dissolvida em 1 litro de água. Análise iônica mostrou o
seguinte conteúdo iônico da solução:



-10-

<u>Conteúdo iônico total</u>	<u>mEq L⁻¹</u>
Na ⁺	458
K ⁺	13
Cl ⁻	185
HCO ₃ ⁻	250
Mg ⁺⁺	vestígios
citrato	12

A osmolaridade da solução foi então de cerca de 1,651 mOsmole l⁻¹.

Exemplo 2

A acção da infusão intravenosa da solução aquosa do Exemplo 1 foi avaliada em vitelas fortemente desidratadas. O método utilizado foi o de anestesiá-las e depois colocar cânulas para medição da pressão sanguínea e pressão venosa central, e o volume da urina expelida. As vitelas foram então desidratadas por infusão intravenosa de diuréticos, seguindo-se, após um período de diurese, a instilação intraperitoneal duma solução de manitol hipertónica. Obteve-se rapidamente uma desidratação de 4 a 5% antes do tratamento com a solução aquosa do Exemplo 1.

Administraram-se 500 ml da solução por infusão intravenosa rápida durante cerca de 8 minutos, e os animais foram controlados relativamente à pressão sanguínea, pressão venosa central, volume de urina expelida, ritmo cardíaco/ECG e pH sanguíneo. A perfusão do limbo, a pressão sanguínea e a pressão venosa central foram todas melhoradas, o volume de plasma foi aumentado, e um pH sanguíneo baixo foi quer estabilizado quer melhorado em cada indivíduo.

Comparações de controlo limitadas com 1500 ml de solução salina isotónica intravenosa mostraram um pequeno melhoramento comparadas com 500 ml de volume da solução do invento. O mesmo volume de solução salina hipertónica ($1600 \text{ mOsmole l}^{-1}$) não melhorou o equilíbrio ácido-base sanguíneo e causou altos níveis de sódio no sangue. O mesmo volume de solução de dextrose intravenosa a 40% (40g/100 l) mostrou estimular a perfusão do limbo, mas reduziu o volume de plasma e enfraqueceu a função cardíaca. O volume de plasma foi medido utilizando-se a técnica de Evans de diluição em tinta azul (Gibson e Evans J. Clin. Invest [1937] 16, 301-316).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1ª. - Processo para a preparação duma composição veterinária aquosa caracterizado por se misturar não menos do que 300 partes de iões de sódio, 10 a 15 partes de iões de potássio, não menos do que 95 partes de iões de cloreto, 200 a 400 partes de iões de bicarbonato e/ou um ou mais precursores metabólicos dos mesmos, 0,1 a 1,0 partes de iões de magnésio, 5 a 15 partes (adicional) de iões de citrato, e não mais do que 1000 partes de dextrose, tendo a composição uma osmolaridade total de 1100 a 2400 mOsmol⁻¹.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição ter uma osmolaridade de cerca de 1600 mOsmol⁻¹.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o(s) precursor(es) metabólico(s) de iões de bicarbonato, se presente(s), compreender (em) acetato, lactato e/ou citrato.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se misturarem 300 a 700 partes de iões de sódio, 95 a 270 partes de iões de cloreto e 500 a 1000 partes de dextrose.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma primeira solução aquosa contendo dextrose e uma segunda solução aquosa contendo os outros componentes dissolvidos da composição, de tal modo que a primeira e segunda soluções podem ser mis-

turadas em proporções pré-determinadas para se obter uma solução com uma osmolaridade de 1100 a 2400 mOsmol⁻¹.

6ª. - Processo para a preparação duma composição em pó seca caracterizado por se misturar não menos do que 300 partes de iões de sódio, 10 a 15 partes de iões de potássio, não menos do que 95 partes de iões de cloreto, 200 a 400 partes de iões de bicarbonato e/ou um ou mais precursores metabólicos dos mesmos, 0,1 a 1,0 partes de iões de magnésio, 5 a 15 partes (adicional) de iões de citrato e não mais do que 1000 partes de dextrose.

Lisboa, 7 de Maio de 1987



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA