

## MÉDICAMENTS AVEC DES SELS DE CALCIUM ET PHOSPHORE POUR LES ENFANTS ET LES ADULTES\*

Adriana Popovici, B. Tökés, I. Ristea, G. Suciu, I. Papp, G. Dudutz,  
M. Rogoşcă, V. Lungu

On a effectué une étude complexe pour la réalisation de trois nouveaux médicaments: 1. Un sirop avec des sels de calcium; 2. Un sirop avec des sels de calcium et de phosphore; 3. Une poudre granulée avec des sels de calcium et de phosphore, ayant comme but de fournir des quantités thérapeutiques suffisantes de calcium ionisé et de phosphore.

### *Matériel et méthodes*

#### a) *Le sirop avec des sels de calcium*

On a testé deux sirops organiques de calcium:

— Gluconolactate de calcium (GLC):  $\text{CaC}_9\text{H}_{16}\text{O}_{10}$ , P.M.=324, Ca=12,33%;

- • Travail présenté aux Journées médicales Balkaniques, 30 Août—4 Septembrie 1981, Paris, France.

— Lactate de calcium (LC):  $C_6H_{10}CaO_6 \cdot 5H_2O$ ,  $PM=308,31$ ,  $Ca = 12,97\%$  qui présentent l'avantage d'une bonne solubilité et d'une correspondante quantité de calcium dans la structure. Ces deux sels ont été utilisés dans 25 systèmes liquides contenant des édulcorants, des conservants, des aromatisants et de l'acide citrique, en s'établissant la technologie de préparation, la stabilité physico-chimique et la quantité de calcium diffusible par la méthode de la dialyse, en utilisant une membrane semipermeable. On a poursuivi durant 5 heures, à des intervalles de 1—3—5 h., les quantités de calcium diffusible, par la méthode complexométrique par titrage avec EDTA-sodique 0,005 M, en utilisant comme indicateur le noir Erio T (3).

Dans le tableau No. 1 sont exposées les quantités libérées (mg et  $\%$ ) et les valeurs moyennes des constantes de la vitesse de transfert et les déviations standard pour 12 systèmes sélectionnés.

### b) La réalisation d'un sirop avec calcium et phosphore

On a effectué une étude comparative sur 92 systèmes liquides avec des différentes structures, contenant des edulcorants, des aromatisants et des conservants, en poursuivant: la technologie de préparation et de sélection des sels les plus efficaces, parmi 3 sels de calcium: gluconolactate de calcium, lactate de calcium et gluconate de calcium ( $C_{12}H_{22}O_{14}CaH_2O$ ,  $P.M. = 448,39$ ,  $Ca = 8,92\%$ ), chacun de ces 3 sels associés avec 7 sels organiques ou anorganiques de phosphore dans des rapports thérapeutiquement utiles (le rapport  $Ca/P = 1,42$ ).

On a poursuivi la libération du calcium à des intervalles de 2—4—6 heures, en appréciant quantitativement la quantité libérée, par titrage complexométrique et la libération du phosphore en s'appréciant en déterminant à des intervalles de 1—3—5 heures, la quantité diffusée par la méthode spectrophotométrique, basée sur la formation de l'acide phosphomolibdenique (3).

Les résultats qui expriment le processus de transfert sont représentés dans le tableau No. 1.

### c) Les poudres granulées avec sels de calcium et de phosphore

On a élaboré 8 produits sous forme de poudre granulée, en utilisant les suivantes sources de calcium et de phosphore:

— Gluconolactate de calcium;

— Glycérophosphate de calcium:  $CaC_3H_7O_6P \cdot nH_2O$   $P.M. = 210,14$ ,  $P = 14,27\%$ ,  $Ca = 19,04\%$ .

— Phosphate dicalcique:  $CaPO_4H, 2 H_2O$ ,  $P.M. = 172,09$ ,  $P = 17,43\%$ ,  $Ca = 23,29\%$ .

Par la méthode de la dialyse on a apprécié le calcium et le phosphore diffusible d'après les mêmes méthodes décrites au point b). Les résultats figurent dans le tableau No. 1.

## Discussion

a) Parmi les sels de calcium, le gluconolactate de calcium fournit la quantité maximale de calcium quand il est inclus dans des véhicules de

TABLEAU No. 1

La disponibilité du calcium et du phosphore dans des produits liquides et solides

Produit	La nature des sels	No. du produit	Calcium diffuse				Phosphore diffuse			
			mg	%	$\bar{k} \pm \delta$	(h <sup>-1</sup> )	mg	%	$\bar{k} \pm \delta$	(h <sup>-1</sup> )
Sirops avec calcium	Gluconolactate de calcium (GLC)	1	27	27,22	0,071±0,00015	—	—	—	—	
		2	39	39,01	0,125±0,00095	—	—	—	—	
		3	35	35,36	0,100±0,00043	—	—	—	—	
		4	34	34,93	0,097±0,00026	—	—	—	—	
		5	64	64,97	0,269±0,0071	—	—	—	—	
		6	37	37,39	0,128±0,0019	—	—	—	—	
		7	27	27,94	0,077±0,0002	—	—	—	—	
	Lactate de calcium (LC)	1	56	56,00	0,220±0,0065	—	—	—	—	
		2	37	37,16	0,102±0,0003	—	—	—	—	
		3	55	55,12	0,206±0,0068	—	—	—	—	
Sirops de calcium et de phosphore	GLC + acide phosphorique	5	69	69,55	0,286±0,0029	4,62	65,10	0,209±0,0183	—	
	GLC + hypophosphite de natrium	4	33	33,62	0,108±0,0071	1,90	22,90	0,061±0,0210	—	
	GLC + glycérophosph. de calcium	4	61	61,01	0,205±0,0003	—	—	—	—	
	GLC + glycérophosph. de natrium	2	47 <sup>10</sup>	47,48	0,162±0,0017	—	—	—	—	
	GLC + phosphate disodique	4	40	40,82	0,115±0,0001	—	—	—	—	
	GLC + phosphate monopotassique	4	42	42,03	0,127±0,0005	0,31	4,50	0,0114±0,0019	—	
	LC + acide phosphorique	4	68	68,96	0,259±0,0017	3,34	47,00	0,1520±0,012	—	
	LC + hypophosphite de natrium	3	64	64,05	0,234±0,0014	2,20	26,58	0,070±0,0076	—	
	LC + hypophosphite de calcium	6	59	59,64	0,179±0,0005	—	—	—	—	
	LC + glycérophosph. de natrium	4	51	51,35	0,114±0,0010	—	—	—	—	
LC + phosphate monopotassique	5	68	64,46	0,209±0,0002	0,30	4,40	0,011±0,0016	—		
	Gluconate de Ca + glycéroph. de calcium	2	62	62,80	0,213±0,0002	—	—	—	—	
Poudres granulées avec calcium et phosphore	GLC + glycérophosphate de calcium	1	59	55,17	0,137±0,00004	—	—	—	—	
		2	61	57,38	0,143±0,00004	—	—	—	—	
		3	59	65,88	0,174±0,00006	—	—	—	—	
		4	57	59,31	0,141±0,00004	—	—	—	—	
	GLC + phosphate dicalcique	1	56	63,32	0,161±0,00003	31	44,5	0,124±0,0065	—	
		2	49	52,59	0,124±0,00001	23	32,9	0,092±0,0144	—	
		3	54	62,01	0,159±0,00002	30	43,4	0,130±0,0124	—	
		4	56	65,49	0,214±0,00002	39	56,3	0,173±0,0075	—	

hydroglycérinates avec des polyoles, en atteignant des valeurs comparatives avec le témoin (64,97%). En comparaison, le lactate de calcium cède des quantités plus réduites de calcium (56%).

b) Dans les associations liquides avec des sels de calcium et de phosphore, on peut voir que dans les solutions qui contiennent du GLC la libération maximale de calcium se produit dans la présence d'une association avec de l'acide phosphorique. Dans une ordre décroissante se placent: le glycérophosphate de calcium, le glycérophosphate de sodium, le phosphate monopotassique, le phosphate disodique et l'hypophosphite de sodium.

Dans les solutions qui contiennent du lactate de calcium, la quantité maximale de calcium est libérée dans des systèmes qui ont comme fournisseur de phosphore, l'acide phosphorique (68%). Dans une ordre décroissante se situent: le phosphate de calcium et le glycérophosphate de sodium. Les quantités cédées dans la majorité des associations sont comparativement plus grandes que les solutions qui contiennent des sels de phosphore et GLC. Dans le cas des solutions qui contiennent du gluconate de calcium et des sels de phosphore, on a pu réaliser des solutions stables seulement dans la présence du glycérophosphate de calcium, grâce à la solubilité réduite du gluconate de calcium (3,8%). Les meilleurs résultats ont été obtenus du véhicule basé sur des associations de glucides et de polyoles qui libèrent  $61\% \text{Ca}^{2+}$ .

La libération du phosphore de systèmes contenant GLC avec des sels de phosphore est plus lente et elle ne touche pas les concentrations élevées rencontrées chez le calcium. Dans le système contenant GLC on obtient les plus grandes quantités de phosphore libéré, dans les associations avec de l'acide phosphorique (entre 32,7% et 65,1%), plus réduites dans les cas d'association avec hypophosphite de sodium (22—28%) et encore plus réduites en association avec phosphate monopotassique (3,9—4,7%). On peut sélectionner pour l'utilisation pratique les solutions avec du véhicule complexe sur une base de glucide et de polyoles qui contiennent GLC et acide phosphorique, chez lesquelles la quantité de phosphore libéré est maximale (65,10%).

Dans les systèmes formés de lactate de calcium et de différents sels de phosphore, l'anion phosphorique est libéré dans une mesure beaucoup plus réduite en comparaison avec les solutions qui contiennent GLC. On peut observer la cession maximale du phosphore dans la présence de l'acide phosphorique (41—52%) et elle descend dans l'ordre suivante: hypophosphite de sodium (22—26%), phosphate disodique (11—14%), phosphate monopotassique (3,1—4,4%). Dans les associations GLC avec du glycérophosphate de calcium ou de sodium, la libération du phosphore est extrêmement réduite.

Dans la présence du GLC et de l'acide phosphorique, dans un véhicule hydroglycériné ou avec des polyoles, éventuellement avec des glucides, on peut estimer une présence du calcium dans une proportion de 69,50% et du phosphore de 65,1%.

c) En ce qui concerne la libération des ions de calcium et de phosphore dans des poudres granulées on peut constater que la quantité maximale de calcium a été obtenue dans les associations avec phosphate

dicalcique, qui offre une meilleure cession que le glycérophosphate de calcium (65,40%) en utilisant comme support la saccharose et comme agglutinant, une solution hydroalcoolique.

La cession du phosphore est conditionnée par la nature chimique du sel, en remarquant que les sels organiques comme le glycérophosphate de calcium ne dialysent pas à travers des solutions qui contiennent des poudres granulées.

Dans les associations du CGL avec phosphate dicalcique, le phosphore est libéré dans des limites comprises entre 43 et 56%, la quantité maximale étant, aussi comme dans le cas du phosphore, d'une même support, dans une proportion de 56%, on peut obtenir aussi une valeur maximale du  $k = 0,173 \pm 0,0075$ .

### Conclusions

1. Pour la réalisation d'une forme pharmaceutique liquide avec du calcium il est nécessaire d'utiliser le gluconolactate de calcium comme source de calcium qui possède l'avantage de la solubilité et qui confère la cession maximale de calcium (64,97% calcium;  $k = 0,269 \pm 0,00071$ ) dans un véhicul hydroglycériné avec polyoles, aromatisé et stabilisé.

2. Pour obtenir les formes liquides contenant des sels de calcium et de phosphore, nécessaires dans la thérapie phosphocalcique, on peut choisir comme fournisseur de calcium et de phosphore dans des rapports thérapeutiques optimales, le gluconolactate de calcium et l'acide phosphorique, dans un véhicule de polyoles et de glucides, qui libèrent 69,55% calcium avec  $k = 0,286 \pm 0,00291$  et 65,10% phosphore correspondant à une constante de vitesse  $k = 0,209 \pm 0,0183$ .

3. Pour la thérapie phospho-calcique on peut recommander l'utilisation d'une poudre granulée sur une base de glucides, contenant gluconolactate de calcium et phosphate dicalcique, qui libèrent 65,49% calcium ( $k = 0,1739 \pm 0,0075$ ).

### Bibliografie

1. Biniecki S., Marie Mall: Ann. pharm. franç. (1960), 18, 5, 295;
2. Bogs H., Bosmaen G.: Deutsche Apt. Ztg. (1965), 31, 1050;
3. Ciocănelea V., Rub-Saidac V., Ban I., Tomoioagă I., Filipaş V., Popovici A.: Scientiae Pharmaceuticae. Proceedings of the 25<sup>th</sup> Congress of Pharmaceutical Sciences. Prague, 24—27 August 1965, Butterworths, London. Czechoslovak Medical Press, Prague, 1967;
4. Ciocănelea V., Bugnariu Otilia, Popovici Adriana, Filipaş Vioreca, Rub-Saidac V., Tomoioagă I.: Farmacia (1968), 16, 7, 391;
5. Dittmer H. H., Trekel D.: Die Pharmazie (1965), 20, 9, 206;
6. Larsen F. L., Vincenzi F. F., Science (1979), 20, 204, 306;
7. Liteanu C.: Chimie analitică. Ed. did. și pedagogică, București, 1965;
8. Petrescu A. D.: Practica farmaceutică, 1978, 41;
9. Spătaru Leanca, Cristian Elena, Nitu Aurelia, Kreiss Maria: Practica farmaceutică, 1970, 143.