

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 482 107**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2005 E 05745322 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 1744768**

54 Título: **Solución para la diálisis peritoneal**

30 Prioridad:

13.05.2004 DE 102004023828

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

01.08.2014

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
ELSE-KRÖNER-STRASSE 1
61352 BAD HOMBURG V.D.H., DE**

72 Inventor/es:

**PASSLICK-DEETJEN, JUTTA;
SCHAUB, THOMAS, P. y
TOPP, GEORG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 482 107 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 para la diálisis peritoneal

La invención se refiere a una solución para la diálisis peritoneal de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

5 En una solución de diálisis peritoneal están contenidos en general además de un sistema tampón y un agente osmótico, electrolitos, tratándose en este caso habitualmente de sales de calcio, sales de sodio y sales de magnesio, que se utilizan con frecuencia en forma de cloruros.

10 Durante el tratamiento de diálisis se produce un paso de numerosos constituyentes de la sangre, entre otros de iones sodio de la sangre del paciente, a través del peritoneo, al dializado. La cantidad de sodio retirado de la sangre de esta manera depende, entre otras cosas, del gradiente de concentración de sodio entre el lado de la sangre y el lado del dializado.

15 En general se conoce el hecho de que el consumo de sal común (NaCl) está desaconsejado en pacientes con hipertensión arterial. Una disminución de la tensión arterial puede conseguirse, por un lado, mediante una alimentación baja en sal y, por otro, lado, mediante una extracción efectiva del sodio durante la diálisis. Para reducir el contenido en sodio del espacio extracelular durante la diálisis, para conseguir una disminución de la tensión arterial, se ha propuesto utilizar una solución de diálisis peritoneal con bajo contenido en sodio (Clin. Neph. Vol. 41(6) (1994) páginas 357-363, Nakayama y col.). La solución de diálisis peritoneal conocida por este documento presenta un contenido en sodio de 120 mmoles/l. Otros componentes son iones calcio, iones magnesio (estos cationes se administran habitualmente con cloruro como anión), lactato así como glucosa. El uso de esta solución de diálisis peritoneal conlleva una reducción significativa del contenido en sodio extracelular así como de la tensión arterial, lo que puede atribuirse a que los iones sodio, debido al elevado gradiente de concentración, se retiran en una medida considerable mediante difusión y no sólo mediante un transporte convectivo.

25 El uso de la solución de diálisis peritoneal mencionada anteriormente tiene, sin embargo, efectos secundarios indeseados, que pueden atribuirse por un lado a un escaso drenaje del paciente y por otro lado a una hiponatremia. En particular en el caso de pacientes con bajo consumo oral de sodio, el empleo único de la solución de diálisis peritoneal mencionada con una concentración de sodio de 120 mmoles/l está relacionado con desventajas considerables (hiponatremia) y por lo tanto es inaceptable.

30 Por los documentos de patente U.S. 5.589.197, U.S. 5.629.025 y U.S. 5.631.025 se conocen soluciones de diálisis peritoneal, que contienen diferentes agentes osmóticos y cuyo contenido en sodio se encuentra en el intervalo entre 35 y 125 mmoles/l. Como intervalo de concentración preferido se indica una concentración de iones sodio de ≤ 120 mmoles/l. Con una solución de diálisis peritoneal de este tipo se estableció clínicamente así mismo una disminución de la tensión arterial así como un aumento del volumen de ultrafiltración con igual osmolaridad con respecto a soluciones estándar mencionadas anteriormente con concentraciones de sodio habituales en el intervalo de 134 mmoles/l. No obstante, también con el uso de las soluciones de diálisis peritoneal conocidas por los documentos de patente US resultan las desventajas clínicas descritas anteriormente que pueden atribuirse al bajo contenido en sodio.

40 En las soluciones de diálisis peritoneal conocidas anteriormente se plantea por lo tanto o bien el problema de la tensión arterial (con una concentración de iones sodio de aproximadamente 134 mmoles/l) o bien el problema de que ha de contarse con efectos secundarios clínicos (con una concentración de iones sodio ≤ 120 mmoles/l). En la diálisis peritoneal habitual hoy en día se ajusta, por regla general, una concentración de iones sodio en el intervalo de 134 mmoles/l, dado que, de esta manera pueden evitarse los efectos secundarios descritos de soluciones de diálisis con un bajo contenido en sodio. El problema resultante al mismo tiempo de la tensión arterial se trata con medicamentos.

45 El objetivo de la presente invención es proporcionar una solución para la diálisis peritoneal que tenga un efecto de disminución de la tensión arterial y con la que no aparezcan los efectos secundarios conocidos mediante el uso de soluciones de diálisis peritoneal con bajo contenido en sodio.

Este objetivo se resuelve mediante una solución para la diálisis peritoneal con las características de la reivindicación 1. Después la concentración de iones sodio de la solución de diálisis peritoneal se encuentra en 125 mmoles/l.

50 El sodio se utiliza habitualmente en forma de sal común (NaCl), es decir, como cloruro. Una reducción de la concentración de iones sodio puede llevar por lo tanto a una reducción equimolar de la concentración de iones cloruro. No puede descartarse un efecto sinérgico debido a la concentración de iones cloruro necesariamente así mismo disminuida en el caso del uso sodio como cloruro.

5 La solución para la diálisis peritoneal de acuerdo con la invención permite, evitando efectos secundarios, una disminución efectiva de la tensión arterial, apareciendo estos efectos en el caso de un contenido en sodio en el intervalo reivindicado y de manera especialmente marcada en el caso de un contenido en iones cloruro de 125 mmoles/l y 91-94 mmoles/l. La solución de diálisis peritoneal de acuerdo con la invención lleva a un aumento de la separación de sal y sirve para el apoyo de la dietética de sal oral. Los agentes hipertensores, debido al efecto de disminución de la tensión arterial de la solución de acuerdo con la invención, pueden ahorrarse en más del 50% de los pacientes de diálisis peritoneal.

En una configuración adicional de la invención está previsto que la solución para la diálisis peritoneal presente además un agente osmótico, electrolitos adicionales así como un tampón.

10 Por el documento EP 0 935 967 A2 se conoce proporcionar una solución de diálisis peritoneal que se compone de dos soluciones individuales, conteniendo la primera solución individual iones calcio, sales de electrolito adicionales y glucosa y estando acidificada con un ácido fisiológicamente compatible hasta un valor de pH por debajo de 3,2 y conteniendo la segunda solución individual bicarbonato con un contenido de ≤ 10 mmoles/l y la sal de un ácido débil con $pka < 5$. Una solución de diálisis peritoneal de este tipo conlleva la ventaja de que, por un lado, se impide la degradación de glucosa durante la esterilización por calor y que, por otro lado, debido a la baja presión parcial de CO_2 no pueden exigirse requisitos algunos en cuanto al material de la bolsa con respecto a las propiedades de barrera de CO_2 .

Una solución para la diálisis peritoneal que se compone de dos soluciones individuales se tiene en cuenta también para la presente invención.

20 De manera correspondiente puede estar previsto que la solución se compone de dos soluciones individuales y que la primera solución individual presenta el agente osmótico y un ácido fisiológicamente compatible y la segunda solución individual un tampón.

25 Si la solución para la diálisis peritoneal se compone de dos soluciones individuales, puede estar previsto que en cada una de las soluciones individuales estén presentes iones sodio. A este respecto, la relación de mezcla ha de ajustarse de tal manera que la concentración de iones sodio de la solución de diálisis peritoneal, se encuentre en 125 mmoles/l.

En una configuración adicional de la presente invención está previsto que la solución de diálisis peritoneal presente además de iones sodio también iones calcio, iones magnesio, iones H^+ en exceso, iones cloruro, iones lactato, iones hidrogenocarbonato y glucosa.

30 Si se usan dos soluciones individuales, puede estar previsto que en una primera solución individual estén presentes además de iones calcio electrolitos adicionales, el agente osmótico (por ejemplo glucosa) así como un ácido fisiológicamente compatible. En una segunda solución individual puede disponerse el sistema tampón. Este puede componerse por ejemplo de bicarbonato y la sal de un ácido débil (por ejemplo lactato). De manera correspondiente a la enseñanza del documento EP 0 935 967 A2 se consiguen resultados favorables, cuando la primera solución individual se acidifica hasta un valor de pH por debajo de 3,2 y cuando la concentración de bicarbonato de la segunda solución individual no supera 10 mmoles/l. Se hace referencia al contenido del documento EP 0 935 967 A2.

Si la solución de diálisis peritoneal se compone de dos soluciones individuales puede estar previsto que la primera solución individual comprende los siguientes constituyentes:

40	iones sodio [mmoles/l]:	172-200
	iones calcio [mmoles/l]:	2-4
	iones magnesio [mmoles/l]:	0,8-1,2
	iones H^+ en exceso [mmoles/l]:	0,9-1,1
	cloruro [mmoles/l]:	176-210
45	glucosa [mmoles/l]:	100-500.

La segunda solución individual puede comprender los siguientes constituyentes:

	iones sodio [mmoles/l]:	70-80
	lactato [mmoles/l]:	65-75
	hidrogenocarbonato [mmoles/l]:	4-6

50 Mediante una relación de mezcla adecuada de la primera y segunda solución individual puede ajustarse sin más el intervalo de concentración de acuerdo con la invención de los iones sodio de la solución de aplicación.

Si se usan dos soluciones individuales, estas se esterilizan por calor habitualmente, a continuación se combinan para dar la solución de aplicación y después se administran al paciente. En lugar de dos pueden usarse también más de dos soluciones individuales, siempre que esto sea útil en el caso individual.

5 Así mismo puede concebirse prever sólo una solución individual y disponer en esta iones sodio en el intervalo de concentración de acuerdo con la invención.

10 La presente invención se refiere también a una solución de acuerdo con la reivindicación 5, componiéndose la bolsa de doble cámara de una bolsa de plástico, en la que están dispuestas una primera cámara con la primera solución individual y una segunda cámara con la segunda solución individual de manera adyacente entre sí, estando separadas entre sí las dos cámaras por un cordón de soldadura, que está dimensionado de tal manera que se abre con la presión sobre una de las cámaras llenas de líquido, de modo que el contenido de las dos cámaras puede mezclarse entre sí. En una bolsa de doble cámara de este tipo pueden almacenarse el sistema tampón por ejemplo compuesto por lactato y bicarbonato en una cámara de bolsa, mientras que glucosa y los electrolitos pueden almacenarse en una segunda cámara en medio ácido. Después de la esterilización se mezclan entre sí los contenidos de la bolsa y se suministran al paciente. A este respecto pueden seleccionarse las concentraciones de 15 iones sodio de las soluciones individuales de modo que en la solución de aplicación acabada resulte la concentración de iones sodio de acuerdo con la invención.

Detalles y ventajas adicionales de la invención se explican en detalle por medio del ejemplo de realización representado a continuación:

Estudio de fase II	Solución baja en sodio de CAPD FME, 2003			Solución baja en sodio de CAPD Nakayama y col., 1994		
	W 0 N=4	W +2 N=4	W +4 N=4	W 0 N=9	W +2 N=8	W +4 N=7
Tiempo (semanas)						
Pacientes						
D-sodio (mmoles/l)	134	125	125	132	120	120
D-cloruro (mmoles/l)	102,5	93,5	93,5	96	84	84
MAD (mmHg)	116	105	108	123	116	107
KG (kg)	65,5	65,6	64,8	61	61,7	61,6
S-sodio medio (mmoles/l)	138,8	135,5	137,0	137	133	136
Volumen de UF medio (ml/día)	1088	n.d.	1068	918	880	890
Separación de TPN media (mmoles/día)	83,2	n.d.	55,1	38	n.d.	85
SUE	Ninguno			2x "abandonos": 1x Hiponatremia, 1x sobrehidratación		
Legendas: FME, Fresenius Medical Care; W, semana; N, número de pacientes; D-, dializado; S-, suero; MAD, tensión (sanguínea) arterial media (fórmula: MAD = (SBD-DBD) / 3+DBD; SBD, tensión sanguínea sistólica; DBD, tensión sanguínea diastólica; KG, peso corporal; UFV, volumen de ultrafiltración; TPNA, separación de sodio transperitoneal; SUE, acontecimiento indeseado difícil; n.d., no determinado.						

20 La tabla muestra el resultado de un estudio, en el que el paciente de diálisis se trató con la solución de diálisis peritoneal de acuerdo con la invención (columnas 2-4). En comparación con esto se indican (columnas 5-7) los resultados del estudio que pueden deducirse en Clin. Neph. Vol. 41(6) (1994) páginas 357-363, Nakayama y col.

En la segunda fila está indicada la duración de tratamiento en semanas (W) así como el número (N) de pacientes que participan en el instante respectivo.

25 Tal como resulta de las columnas segunda y quinta, se ajustaron los pacientes al inicio del estudio con la solución de diálisis de acuerdo con la invención (W 0) a un contenido en sodio de 134 mmoles/l, en el estudio de acuerdo con Nakayama y col. a un contenido en sodio de 132 mmoles/l. La concentración de iones cloruro de la solución de diálisis peritoneal de acuerdo con la invención ascendió a 93,5 mmoles/l.

Después se ajustó la concentración de iones sodio en el dializado a 125 mmoles/l de acuerdo con la presente invención y se comparó con los valores publicados de 120 mmoles/l de acuerdo con Nakayama y col.

30 A partir de la línea 5 de la tabla puede apreciarse que con el uso de la solución de diálisis de acuerdo con la invención podía conseguirse una clara reducción de la tensión arterial (MAD). Después de un tiempo de tratamiento de dos semanas (W+2) resultó a pesar de la mayor concentración de sodio de la solución de diálisis de acuerdo con la invención que en la solución de comparación de forma absoluta y relativa una disminución de la tensión arterial que en el ensayo comparativo de acuerdo con Nakayama y col. Después de una duración de tratamiento de cuatro 35 semanas resultaron, a pesar de la mayor concentración de sodio de la solución de acuerdo con la invención, valores

de tensión arterial comparables con los del ensayo comparativo.

El volumen de ultrafiltración medio (volumen de UF) se encontraba en la solución de acuerdo con la invención en un orden de magnitud similar que en la solución empleada al inicio del ensayo (contenido en sodio 134 mmoles/l).

5 Tal como resulta de la última línea de la tabla, el empleo de la solución de diálisis peritoneal de acuerdo con la invención no dio como resultado ningún efecto secundario o acontecimientos indeseados graves. A diferencia de esto, en los ensayos de acuerdo con Nakayama y col. dos pacientes tuvieron que interrumpir el estudio. En un caso se determinó una sobrehidratación, en otro caso se finalizó el tratamiento debido a una hiponatremia y los efectos secundarios que resultan de la misma.

10 La solución de diálisis de acuerdo con la invención permite por lo tanto una diálisis peritoneal, en la que pueden evitarse los efectos secundarios conocidos de las soluciones de diálisis conocidas previamente con bajo contenido en sodio y al mismo tiempo puede alcanzarse una disminución efectiva de la tensión arterial.

REIVINDICACIONES

1. Solución para la diálisis peritoneal, que puede obtenerse mediante la combinación de dos soluciones individuales, caracterizada porque
 5 la primera solución individual presenta un agente osmótico y un ácido fisiológicamente compatible y la segunda solución individual presenta un tampón, por que la solución acabada contiene iones sodio en una concentración de 125 mmoles/l e iones cloruro en una concentración en el intervalo de 91 mmoles/l a 94 mmoles/l, y por que
 10 la solución acabada además de iones sodio presenta también iones calcio, iones magnesio, iones H⁺ en exceso, iones lactato, iones hidrogenocarbonato y glucosa.

2. Solución para la diálisis peritoneal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque en cada una de las soluciones individuales están presentes iones sodio.

3. Solución para la diálisis peritoneal de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la primera solución individual comprende los siguientes constituyentes:

15	iones sodio [mmoles/l]:	172-200
	iones calcio [mmoles/l]:	2-4
	iones magnesio [mmoles/l]:	0,8-1,2
	iones H ⁺ en exceso [mmoles/l]:	0,9-1,1
	cloruro [mmoles/l]:	176-210
20	glucosa [mmoles/l]:	100-500.

4. Solución para la diálisis peritoneal de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la segunda solución individual comprende los siguientes constituyentes:

25	iones sodio [mmoles/l]:	70-80
	lactato [mmoles/l]:	65-75
	hidrogenocarbonato [mmoles/l]:	4-6.

5. Solución para la diálisis peritoneal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque las soluciones individuales se proporcionan en una bolsa de doble cámara, que se compone de una bolsa de plástico, en la que están dispuestas una primera cámara con la primera solución individual y una segunda cámara con la segunda solución individual de manera adyacente entre sí, estando separadas entre sí las dos cámaras por un cordón de soldadura, que está dimensionado de tal manera que se abre con la presión sobre una de las cámaras llenas de líquido, de modo que el contenido de las dos cámaras puede mezclarse entre sí.
 30