

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 938**

51 Int. Cl.:

A61K 33/42 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2011** **PCT/US2011/033571**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011** **WO11133855**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2011** **E 11717157 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 2560663**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para reducir o evitar la calcificación vascular durante terapia de diálisis peritoneal**

30 Prioridad:

23.04.2010 US 327429 P

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

02.12.2016

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

RISER, BRUCE L.;
WHITE, JEFFREY A. y
DALTON, CHRISTOPHER R.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 592 938 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

Procedimientos y composiciones para reducir o evitar la calcificación vascular durante terapia de diálisis peritoneal

Antecedentes

5 La presente divulgación se refiere, en general, a tratamientos médicos. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a procedimientos y composiciones para reducir, evitar, o reducir la progresión, de la calcificación vascular en pacientes en conjunción con la terapia de diálisis peritoneal y la sustitución de los niveles deficientes de pirofosfato.

10 Debido a enfermedad, traumatismo u otras causas, el sistema renal de una persona puede fallar. En la falla renal por cualquier causa, hay varias alteraciones fisiológicas. El equilibrio de agua, minerales y la excreción de la carga metabólica diaria ya no son posibles en la insuficiencia renal. Durante el fallo renal, los productos finales tóxicos del metabolismo de nitrógeno (por ejemplo, urea, creatinina, ácido úrico y otros) pueden acumularse en la sangre y los tejidos.

15 El fallo del riñón y la función reducida del riñón han sido tratados con diálisis. La diálisis elimina los desechos, las toxinas y el exceso de agua del cuerpo que de otro modo habría sido eliminado por los riñones en funcionamiento normal. El tratamiento de diálisis para la sustitución de las funciones del riñón es crítico para muchas personas debido a que el tratamiento está salvando la vida. A quien le han fallado los riñones no podría seguir viviendo sin sustituir, al menos, las funciones de filtración de los riñones.

20 Estudios anteriores han demostrado que pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ("ERET") son deficientes en pirofosfato. El pirofosfato puede ser decisivo en la prevención de la calcificación de los tejidos blandos y las deficiencias de pirofosfato puede ser un factor de riesgo en la calcificación vascular y calcifilaxis. El uso potencial de pirofosfato suministrado de forma exógena como un tratamiento o preventivo, o de hecho la verificación de su papel en la prevención de la calcificación vascular in vivo, no ha sido, sin embargo, demostrado claramente o perseguido activamente.

25 La estabilidad de pirofosfato es tal que no se prefiere el suministro oral de la molécula debido a la baja biodisponibilidad a través de esta ruta de administración. Se ha explorado la inyección subcutánea de pirofosfato pero el desarrollo de la necrosis de la piel hace que no se prefiera esta ruta de administración.

30 Los bisfosfonatos, análogos estables más químicamente de pirofosfato, han sido explorados para el tratamiento de la calcificación vascular. Debido a que su principal ruta de eliminación es a través del riñón y son compuestos muy estables, los bisfosfonatos pueden acumularse hasta niveles tóxicos en pacientes con función renal alterada o no. Mientras que un número de estos análogos se utilizan actualmente para tratar la osteoporosis, su uso en la enfermedad renal en etapa terminal está contraindicado porque los pacientes no pueden excretar el fármaco y, a diferencia del pirofosfato no son divididos por las enzimas degradantes de pirofosfato circulantes ubicuas tal como fosfatasa alcalina. Se cree que su acumulación da como resultado ablandamiento de los huesos reduciendo de esta manera su aplicabilidad.

35 El documento US 2005/0142212 divulga un procedimiento para la prevención o el tratamiento del agotamiento de fosfato o pirofosfato, que involucra la administración parenteral de pirofosfato.

El documento US 2009/0098215 divulga una solución de diálisis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato.

Sumario

40 De acuerdo con la presente invención, se provee una solución de diálisis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM para uso en la reducción o prevención de la progresión de la calcificación vascular en un paciente por administración durante la terapia de diálisis peritoneal.

45 La presente divulgación se relaciona con procedimientos y composiciones para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en los pacientes. Un procedimiento comprende administrar a un paciente durante la terapia de diálisis peritoneal una solución de diálisis que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM . Las formulaciones de soluciones de diálisis de acuerdo con los rangos de dosis reivindicados en la presente divulgación permiten que cantidades terapéuticamente efectivas de pirofosfato sean suministrados a los pacientes de terapia de diálisis peritoneal. Las cantidades terapéuticamente efectivas de pirofosfato son suficientes para ser mantenidas en el cuerpo del paciente para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular sin afectar adversamente al paciente. La terapia de diálisis peritoneal puede ser, por ejemplo, diálisis peritoneal automatizada, diálisis peritoneal ambulatoria continua o diálisis peritoneal de flujo continuo.

En otro procedimiento, el pirofosfato varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 300 μM en la solución de diálisis. La solución de diálisis puede estar en forma de una solución individual, un concentrado que se diluye subsecuentemente, o un producto de diálisis de múltiples partes. El pirofosfato puede ser ácido pirofosfórico, sal de pirofosfato o una combinación de los mismos. En un procedimiento, el pirofosfato es pirofosfato de tetra sodio.

- 5 En otro procedimiento, la solución de diálisis incluye uno o más componentes de diálisis que incluyen agentes osmóticos, tampones, electrolitos o una combinación de los mismos. El agente osmótico puede ser polímeros de glucosa, glucosa, derivados de polímero de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, almidón de hidroxietilo, polioles, fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, amino azúcares, glicerol, N-acetil glucosamina o una combinación de los mismos. El tampón puede ser bicarbonato, lactato, piruvato, acetato, citrato, tris, aminoácidos, péptidos, un intermediario del ciclo de KREBS o una combinación de los mismos.

10 En otra realización, la presente divulgación provee una solución de diálisis que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 300 μM . La solución de diálisis puede estar en forma de una la forma de una solución individual, un concentrado o un producto de diálisis de múltiples partes. El pirofosfato puede ser ácido pirofosfórico, sal de pirofosfato o una combinación de los mismos. En una realización, el pirofosfato es pirofosfato de tetra sodio.

15 En una realización de la solución de diálisis, la solución incluye además uno o más componentes de diálisis, tales como agentes osmóticos, tampones, electrolitos o una combinación de los mismos. El agente osmótico puede ser polímeros de glucosa, glucosa, derivados de polímero de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, almidón de hidroxietilo, polioles, fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, amino azúcares, glicerol, N-acetil glucosamina o una combinación de los mismos. El tampón puede ser bicarbonato, lactato, piruvato, acetato, citrato, tris, aminoácidos, péptidos, un intermediario del ciclo de KREBS o una combinación de los mismos.

En una realización de la solución de diálisis, la solución de diálisis puede estar en la forma de al menos dos partes de diálisis alojados por separado y el pirofosfato está presente con al menos una de las partes de diálisis y se esteriliza con dicha parte de diálisis.

25 En una realización alternativa, la presente divulgación provee un producto de diálisis de múltiples partes que incluye una primera parte que tiene una solución concentrada de pirofosfato y/o un polvo de pirofosfato, y una segunda parte que tiene una solución de diálisis. La combinación de la primera parte y la segunda parte forman una solución mixta que tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM .

30 También se describe un procedimiento para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en un paciente. El procedimiento comprende administrar al paciente durante la terapia de diálisis peritoneal una solución concentrada de pirofosfato, y/o un polvo de pirofosfato que se diluye antes de o durante la administración para proveer al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM . La solución concentrada de pirofosfato se puede diluir con una solución de diálisis por separado antes de o durante la administración.

Una ventaja de la presente divulgación es proveer terapias mejoradas de diálisis peritoneal.

Otra ventaja de la presente divulgación es proveer soluciones de diálisis que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en los pacientes.

Aún otra ventaja de la presente divulgación es proveer procedimientos mejorados para proveer diálisis a pacientes.

40 Todavía otra ventaja de la presente divulgación es proveer tratamientos mejorados para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en los pacientes como parte de terapias de diálisis peritoneal.

Otra ventaja de la presente divulgación reemplazar el nivel "fisiológicamente normal" de pirofosfato que se perdió como resultado de una enfermedad crónica del riñón, fallo del riñón renal y/o diálisis, y requerido no solamente para evitar o tratar la calcificación vascular, sino también otras condiciones actualmente no definidas, pero que requieren el nivel fisiológico normal.

Las características y ventajas adicionales se describen en la presente memoria, y serán evidentes a partir de la siguiente Descripción Detallada y las figuras.

Descripción de las figuras

50 La Figura 1 muestra las concentraciones de pirofosfato en plasma después de la administración intravenosa de 4 ml/kg de 2,25 mM de solución de pirofosfato (cuadrados abiertos) o la administración intraperitoneal de 60 ml/kg de 0,150 μM de solución de pirofosfato (círculos abiertos).

La Figura 2 muestra de una manera cuantitativa el Modelo ApoE KO/CRF: Efecto de "Diálisis Peritoneal " diaria con un aditivo de pirofosfato sobre el Desarrollo de la Calcificación (Calcio Total Aórtico).

Las Figuras 3A y 3B muestran de manera cuantitativa el Modelo ApoE/CRF: Efecto del "Diálisis Peritoneal " diaria con un aditivo de pirofosfato sobre el Desarrollo de la Calcificación (Calcificación de la Válvula Aórtica).

- 5 La Figura 4 muestra de una manera cuantitativa la capacidad de las dosis probadas en una solución que contiene pirofosfato para bloquear el desarrollo de la calcificación vascular.

Descripción detallada

10 La presente divulgación se relaciona con procedimientos y composiciones para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en los pacientes. Por ejemplo, las soluciones de diálisis en realizaciones de la presente divulgación se formulan para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular debido a las deficiencias o insuficiencias de pirofosfato en pacientes que tienen enfermedad renal crónica, fallo renal y/o están sometidos a terapias de diálisis peritoneal. El pirofosfato se provee en una cantidad terapéuticamente efectiva en la solución de diálisis de tal manera que se mantendrá en un nivel efectivo dentro del paciente y no afectará negativamente a la salud del paciente.

15 Un procedimiento para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en un paciente que comprende administrar al paciente durante la terapia de diálisis peritoneal una solución de diálisis que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM . El paciente puede tener, o estar propensos a, calcificación vascular o tener una deficiencia de pirofosfato. Las formulaciones de soluciones de diálisis, de acuerdo con los rangos de dosis reivindicados en la presente divulgación, permiten cantidades terapéuticas de pirofosfato para ser suministrados a pacientes de diálisis peritoneal.

20 En otra realización, la presente divulgación provee una solución de diálisis que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM . Más específicamente, la cantidad de pirofosfato puede ser de aproximadamente 30 μM , 35 μM , 40 μM , 45 μM , 50 μM , 55 μM , 60 μM , 65 μM , 70 μM , 75 μM , 80 μM , 85 μM , 90 μM , 95 μM , 100 μM , 110 μM , 120 μM , 130 μM , 140 μM , 150 μM , 160 μM , 170 μM , 180 μM , 190 μM , 200 μM , 225 μM , 250 μM , 275 μM , 300 μM , 325 μM , 350 μM , 375 μM , 400 μM y similares. Se debe apreciar que cualesquiera de dos cantidades de pirofosfato citadas en la presente memoria pueden representar además puntos finales en un intervalo terapéuticamente preferido del pirofosfato. Por ejemplo, las cantidades de 40 μM y 150 μM pueden representar las cantidades individuales del pirofosfato, así como un intervalo preferido del pirofosfato en la solución de diálisis entre aproximadamente 40 μM y aproximadamente 150 μM .

35 Se diseñaron experimentos farmacocinéticos para examinar la posibilidad de que, cuando se suministre a través de una solución de diálisis peritoneal, el pirofosfato exógeno podría entrar en la circulación lentamente en lugar de ser degradado rápidamente en el peritoneo y proveer administración continua con el potencial para elevación diaria de los niveles en plasma y tejidos blandos. Los estudios con respecto a la administración a través de una ruta intraperitoneal o intravenosa mostraron que la dosis suministrada por vía intravenosa estaba disponible en el plasma circulante en su cantidad casi completa; sin embargo, desapareció rápidamente con una vida media de 5-10 minutos. En contraste, la misma cantidad total administrada por medio de una solución de diálisis peritoneal a través de una ruta intraperitoneal, apareció más lentamente en el plasma, alcanzando un máximo a un nivel inferior con aproximadamente 40% estando biológicamente disponible y presentando una vida media en plasma de más de dos horas. Con la administración intraperitoneal, los niveles medibles de pirofosfato persistieron durante varias horas. Esto sugiere la posibilidad de un suministro superior por ruta intraperitoneal para reemplazar y mantener pirofosfato con los procedimientos o las formulaciones descritas en la presente memoria.

45 Sorprendentemente, se ha encontrado que el extremo inferior del intervalo terapéuticamente efectivo de pirofosfato descrito en la presente memoria es mayor que lo que la persona experimentada habría entendido con base en la literatura anterior. El límite inferior del intervalo de pirofosfato terapéutico de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación se derivó de una combinación de los datos recolectados de una serie de estudios. Por ejemplo, usando un modelo animal que demuestra singularmente enfermedad similar a la que se desarrolla en la enfermedad crónica del riñón y enfermedad del riñón en etapa terminal en diálisis, se encontró que las soluciones que contenían 150 μM de pirofosfato produjeron un bloqueo completo de la calcificación vascular. Se observó una disminución de la efectividad cuando la concentración de pirofosfato se redujo a 30 μM de pirofosfato que indica que 30 μM de pirofosfato produce algún efecto terapéutico. Los inventores concluyeron que el límite inferior del intervalo de pirofosfato terapéutico es de aproximadamente 30 μM de pirofosfato como concentraciones de 30 μM de pirofosfato y superiores son terapéuticamente efectivas, mientras que concentraciones por debajo de 30 μM probablemente ya no serán efectivas.

55 También se ha encontrado sorprendentemente que el extremo superior del intervalo terapéuticamente efectivo y seguro de pirofosfato es mucho menor que lo que la persona experimentada habría entendido con base en la literatura anterior. Esto se determinó a partir de una combinación de estudios de eficacia animal y de búsqueda de

- dosis, así como estudios de toxicidad en animales. Se determinó una dosis máxima tolerable adecuada para la administración. En cantidades de dosificación más altas de aproximadamente 400 μM de pirofosfato, el paciente puede experimentar adversidades para la salud debido a los efectos toxicológicos. Los estudios de toxicidad crónica mostraron que, mientras que la toxicidad sistémica no se produjo hasta que el pirofosfato se dosificó a concentraciones milimolares superiores (como se informa en la literatura), se observó un efecto local en estudios de búsqueda de dosis en 600 μM de pirofosfato y por encima y que el nivel de efecto no observado ("NOEL") fue de 300 μM pirofosfato. Con base de la ausencia de efectos tóxicos observados en 300 μM de pirofosfato y la presencia de efectos tóxicos observados en 600 μM de pirofosfato, los inventores concluyeron que el límite superior del intervalo terapéutico es de aproximadamente 400 μM de pirofosfato.
- Los procedimientos y soluciones de diálisis de la presente divulgación se pueden utilizar para reemplazar el nivel "fisiológicamente normal" de pirofosfato en un paciente que se había perdido como resultado de una enfermedad crónica de riñón, fallo del riñón y/o diálisis. El nivel fisiológicamente normal de pirofosfato se requiere no solamente para evitar o tratar la calcificación vascular, sino también otras condiciones actualmente sin definir, pero que requieren el nivel fisiológico normal.
- Las soluciones de diálisis en cualquier realización de la presente divulgación se pueden esterilizar usando cualquier técnica de esterilización adecuada tal como, por ejemplo, autoclave, vapor, alta presión, ultra-violeta, filtración o combinación de los mismos. Las soluciones de diálisis también se pueden esterilizar antes, durante o después de que se combinen uno o más componentes de diálisis y uno o más pirofosfatos.
- Los pirofosfatos pueden ser, por ejemplo, ácido pirofosfórico, sales de pirofosfato o combinaciones de los mismos. Las sales de pirofosfatos incluyen pirofosfato de sodio, pirofosfato de potasio, pirofosfato de calcio, pirofosfato de magnesio, etc. En una realización, el pirofosfato es pirofosfato de tetra sodio.
- En otra realización, la presente divulgación provee una solución de diálisis que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato y uno o más componentes de diálisis, tales como agentes osmóticos, tampones y electrolitos. Las soluciones de diálisis pueden contener preferiblemente los componentes de diálisis en una cantidad para mantener la presión osmótica de la solución mayor que la presión osmótica fisiológica (por ejemplo, mayor de aproximadamente 285 mOsmol/kg).
- El agente osmótico puede ser, polímeros de glucosa de glucosa (por ejemplo, maltodextrina, icodextrina), derivados de polímero de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, almidón de hidroxietilo, polioles (por ejemplo, xilitol), fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, amino azúcares, glicerol, N-acetil glucosamina o combinación de los mismos. El tampón puede incluir bicarbonato, lactato, piruvato, acetato, citrato, tris (esto es, trishidroximetilaminometano), aminoácidos, péptidos, un intermediario del ciclo de KREBS o una combinación de los mismos. Los electrolitos pueden incluir sodio, potasio, magnesio, calcio, cloruro y similares adecuados para tratamientos de diálisis.
- El tampón de bicarbonato puede ser una solución alcalina de tal manera que el bicarbonato puede permanecer estable sin el uso de una barrera de gas envolvente común o similares. EL pH de la parte de solución de bicarbonato se puede ajustar con cualquier tipo adecuado de ingrediente, tal como hidróxido de sodio y/o similares. Los ejemplos ilustrativos de la solución de bicarbonato de la presente divulgación se pueden encontrar en el documento Patent U.S. No. 6.309.673, titulada BICARBONATE-BASED SOLUTION IN TWO PARTS FOR PERITONEAL DIALYSIS OR SUBSTITUTION IN CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY, otorgada el 30 de octubre de 2001.
- Se puede utilizar una variedad de agentes ácidos y/o básicos diferentes y adecuados para ajustar el pH de la las soluciones o concentrados osmóticos, tampones y/o de electrolitos. Los ácidos pueden incluir uno o más ácidos fisiológicamente aceptables, tales como ácido láctico, ácido pirúvico, ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico y similares. Los ácidos pueden estar en una solución individual que tenga un pH que varía de aproximadamente 5 o menos, aproximadamente 4 o menos, aproximadamente 3 o menos, aproximadamente 2 o menos, aproximadamente 1 o menos, y cualquier otro pH ácido adecuado. El uso de un ácido orgánico, tal como ácido láctico, solo o en combinación con otro ácido adecuado, tal como un ácido inorgánico adecuado, incluyendo ácido clorhídrico, otro ácido orgánico adecuado (por ejemplo, ácido láctico /lactato, ácido pirúvico/piruvato, ácido acético/acetato, ácido cítrico/citrato) y similares en la solución ácida puede hacer la solución más fisiológicamente tolerable de acuerdo con una realización.
- En realizaciones alternativas, la solución/concentrado de diálisis puede estar en la forma de una solución individual de diálisis peritoneal o un producto de diálisis de múltiples partes que incluye dos o más partes de diálisis (por ejemplo, soluciones individuales/concentrados que componen la solución de diálisis final cuando se mezclan) con cada parte de diálisis que incluye uno o más componentes de diálisis. Una cantidad de pirofosfato se puede adicionar a la solución única de diálisis peritoneal o a una o más de las partes de diálisis del producto de diálisis de múltiples partes y se esteriliza con la parte de diálisis. Las dos o más partes de diálisis se pueden almacenar y se esterilizan por separado, por ejemplo, en recipientes separados o un recipiente de múltiples cámaras. Cuando se mezcla, la solución de diálisis resultante tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato.

En una realización alternativa, la presente divulgación provee un producto de diálisis de múltiples partes que incluye una primera parte que tiene al menos una de una solución concentrada de pirofosfato o un polvo de pirofosfato, y una segunda parte que tiene una solución de diálisis peritoneal. En una realización, el producto de diálisis de múltiples partes es un recipiente único que tiene dos partes separadas y rompiendo una barrera o un sello desprendible entre las dos partes del producto de diálisis de múltiples partes puede hacer una solución mixta final que tiene una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM . La solución de diálisis puede incluir uno o más componentes de diálisis, tales como agentes osmóticos, tampones, electrolitos o una combinación de los mismos.

En otra realización, la primera parte que tiene la solución concentrada de pirofosfato o el polvo de pirofosfato se puede mantener en un recipiente separado o cartucho aparte de la segunda parte que tiene la solución de diálisis peritoneal (por ejemplo, almacenada en un segundo recipiente) para ser mezclado subsecuentemente con el solución de diálisis peritoneal en el momento de la terapia de diálisis utilizando cualquier técnica de mezcla adecuado tal como, por ejemplo, un ciclador de diálisis peritoneal automatizado. En este sentido, la combinación de la primera parte y la segunda parte son capaces de formar una solución mixta que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM que se pueden administrar al paciente.

Se debe apreciar que las partes de diálisis individuales de las soluciones de diálisis de múltiples partes pueden ser alojadas o contenidas en cualquier manera adecuada, de tal manera que las soluciones de diálisis se pueden preparar y administrar de manera efectiva. Se puede utilizar una variedad de recipientes para alojar las dos o más partes de diálisis, tales como recipientes separados (por ejemplo, viales y bolsas) que están conectados por un mecanismo de comunicación de fluido adecuado. Las dos o más partes separadas de una solución de diálisis se pueden esterilizar por separado y se almacenan en los recipientes. En una realización, el pirofosfato se puede adicionar a al menos una de las partes de diálisis y se esteriliza con esa parte de diálisis. La parte de diálisis que no contiene el pirofosfato también se puede esterilizar.

En una realización, las partes de diálisis se pueden almacenar por separado, por ejemplo, en compartimentos o cámaras separadas del mismo recipiente (por ejemplo, de una bolsa de cámaras múltiples o dobles) y combinadas antes de o durante el tratamiento de diálisis. Una activación de una barrera, tal como, por ejemplo, un sello desprendible o frangible entre las cámaras puede permitir la mezcla de los contenidos de ambas cámaras. El recipiente puede estar cubierto con un recipiente exterior impermeable a gases. Alternativamente, las partes de diálisis esterilizadas pueden almacenarse por separado y combinarse en cualquier momento para formar una solución completa de diálisis lista para usar como se discutió anteriormente.

Como se discutió anteriormente, una familia adecuada de compuestos capaces de servir como agentes osmóticos en soluciones de diálisis es la de polímeros de glucosa o sus derivados, tales como icodextrina, maltodextrinas, almidón de hidroxietilo y similares. Mientras que estos compuestos son adecuados para uso como agentes osmóticos, pueden ser sensibles a pH bajo y alto, especialmente durante la esterilización y almacenamiento a largo plazo. Los polímeros de glucosa, tales como icodextrina, se pueden utilizar además de o en lugar de la glucosa en soluciones de diálisis peritoneal. En general, la icodextrina es un polímero de glucosa derivada de la hidrólisis de almidón de maíz. Tiene un peso molecular de 12-20.000 Daltons. La mayoría de las moléculas de glucosa en icodextrina están enlazadas linealmente con enlaces α (1-4) glucosídicos (> 90%), mientras que una pequeña fracción (<10%) está enlazada por enlaces α (1-6).

Las soluciones de diálisis esterilizadas de la presente divulgación se pueden utilizar en una variedad de terapias de diálisis peritoneal adecuadas. Por ejemplo, las soluciones de diálisis se pueden utilizar durante las terapias de diálisis peritoneal, tales como diálisis peritoneal automatizada, diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal de flujo continuo y similares.

Se debe apreciar que las soluciones de diálisis de la presente divulgación pueden incluir otros componentes/ingredientes adecuados para el tratamiento de diálisis, además de los componentes descritos más arriba. En una realización, el pH de las soluciones de diálisis individuales (por ejemplo, mezcladas) puede tener un amplio intervalo, preferiblemente entre aproximadamente 4 a aproximadamente 9. En otra realización, el pH de las soluciones de diálisis (mezclas) puede tener un amplio intervalo, preferiblemente entre aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

También se describe un procedimiento para reducir, evitar o reducir la progresión de la calcificación vascular en un paciente. El procedimiento comprende administrar al paciente durante la terapia de diálisis peritoneal al menos una de una solución de pirofosfato de concentrado o un polvo de pirofosfato que se diluye antes de o durante la administración para proveer al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μM y aproximadamente 400 μM . La solución concentrada de pirofosfato se puede diluir con una solución de diálisis por separado antes de o durante la administración. La solución concentrada de pirofosfato puede ser diluida con la solución de diálisis automática o manualmente usando una máquina de diálisis adecuada.

Las soluciones de diálisis de la presente divulgación pueden hacerse por cualquier procedimiento adecuado. En una realización, el procedimiento comprende proveer dos o más partes de la solución con al menos una parte que incluye uno o más componentes de diálisis tal como un agente osmótico, un tampón o un electrolito y otra parte que incluya al menos una de una solución concentrada de pirofosfato o un polvo de pirofosfato. Alternativamente, se puede adicionar pirofosfato en un intervalo terapéuticamente efectivo como se discutió más arriba a una o más partes de diálisis separadas de un producto de diálisis de múltiples partes y se esteriliza con la parte de diálisis. Las partes de diálisis se mezclan subsecuentemente para formar la solución de diálisis final.

La esterilización se puede realizar, por ejemplo, mediante autoclave, vapor, alta presión, ultra-violeta, filtración o combinación de los mismos. La esterilización se puede realizar a una temperatura y a un pH que no resulte en la descomposición significativa del pirofosfato en la solución de diálisis. Por ejemplo, se puede usar un tampón adecuado para mantener el pH a un nivel que minimice la degradación de pirofosfato. En una realización alternativa, el procedimiento comprende preparar una solución de diálisis individual con uno o más de un agente osmótico, un electrolito y un tampón junto con una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato y la esterilización de la solución de diálisis.

Ejemplos

A modo de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de diversas realizaciones de la presente divulgación e ilustran además pruebas experimentales llevadas a cabo con las soluciones de diálisis, que incluyen pirofosfatos.

Ejemplo 1

Estudios de farmacocinética/biodisponibilidad

Cincuenta y cuatro ratas Sprague Dawley machos de aproximadamente 250 g cada una, fueron asignadas al azar a dos grupos, de administración intravenosa ("IV") y de administración intraperitoneal ("IP"). Ambos grupos recibieron una dosis de pirofosfato ("PPi") de 2,0 mg/kg. Al Grupo 1 se administró una dosis de 4 ml/kg de solución salina con pH ajustado (7,4) que contenía 2,25 mM de PPi y PPi marcado con P-32 (50 μ Ci, actividad específica 84,5 Ci/mmol) vía infusión a través de una vena de la cola como un bolo único, seguido de un enjuague con 0,2 ml de solución salina. Al Grupo 2 se administró una dosis 60 ml/kg de una solución de 0,15 mM de PPi y PPi marcado con P-32 (50 μ Ci, actividad específica 84,5 Ci/mmol) en solución de diálisis PHYSIONEAL®40 a través de una inyección intraperitoneal individual. La sangre (IV) y sangre (IP) y el líquido peritoneal (IP) se recolectaron en diversos puntos de tiempo a través de 8 horas después de la dosificación.

Se analizaron el plasma y el líquido peritoneal mediante dos procedimientos: un procedimiento de centelleo líquido para cantidades radiactivas totales y un procedimiento de HPLC con detección radiactiva para la separación de pirofosfato a partir de fosfato y otros compuestos que contienen fosfato.

Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir de plasma y de concentraciones de líquido peritoneal utilizando un modelo no compartimental. Los parámetros incluyen la determinación de la concentración máxima (" C_{max} "), tiempo para alcanzar la C_{max} (" T_{max} "), vida media en plasma (" $t_{1/2}$ ") y el área bajo la curva de tiempo de concentración desde 0 al último punto de tiempo medible (AUC_{0-t}). La biodisponibilidad ("F") de la dosis IP en plasma se calculó utilizando % de F = $(AUC_{IP}/dosis_{IP})/(AUC_{IV}/dosis_{IV}) \times 100$. Los datos farmacocinéticos se muestra en las Tablas 1-2.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos determinados a partir de las concentraciones plasmáticas medias de pirofosfato después de la administración intravenosa o intraperitoneal.

Parámetro	Intravenosa	Intraperitoneal
Dosis (μ g/kg)	2035,15	2002,10
C_{max} (μ g/ml)	7,50	0,248
T_{max} (hora)	0,05	0,44
$t_{1/2}$ (hora)	0,12	2,19
AUC_{0-t} ($hr \cdot \mu$ g/ml)	1,40	0,529
% de F	NA	38,34%

Tabla 2: Farmacocinética de administración intravenosa e intraperitoneal de pirofosfato como se mide usando pirofosfato radiomarcado

	Intravenosa		Intraperitoneal	
Punto del tiempo	Media de PPi (µg/ml)	Error estándar (µg/ml)	Media de PPi (µg/ml)	Error estándar (µg/ml)
Intermediario	7,497	1,765	0,000	0,000
5 min	4,062	1,248	0,104	0,034
10 min	0,951	0,080	0,226	0,021
15 min	0,842	0,157	0,213	0,097
20 min	0,482	0,010	0,197	0,066
25 min	0,231	0,043	0,248	0,052
30 min	0,150	0,032	0,143	0,124
40 min	0,080	0,015	0,184	0,019
50 min	0,043	0,009	0,118	0,009
1 hora	0,021	0,007	0,134	0,025
1,5 horas	0,027	0,025	0,120	0,054
2 horas	0,010	0,017	0,121	0,009
3 horas	0,000	0,000	0,105	0,050
4 horas	0,012	0,021	0,021	0,037
6 horas	0,030	0,026	0,046	0,040
8 horas	0,030	0,009	0,000	0,000

Los datos en las Tablas 1-2 y en la Fig. 1 proveen evidencia de que el suministro intraperitoneal de pirofosfato da como resultado un suministro prolongado de pirofosfato en comparación con la obtenida por el suministro intravenoso de pirofosfato. El suministro prolongado se demuestra por la vida media más larga de PPi en el plasma obtenido por el suministro IP (2,19 horas) a diferencia de la vida media más corta de PPi en plasma (0,12 horas) obtenido con el suministro IV. La dosis total suministrada de pirofosfato, dada por AUC_{0-t} (hora* µg/ml), es menor en la administración intraperitoneal que en la administración intravenosa. De manera equivalente, la biodisponibilidad de pirofosfato suministrado por vía intraperitoneal es de menos de 100% y se ve aquí que es 38%. La biodisponibilidad de pirofosfato suministrado a través de la administración intraperitoneal constituye un hallazgo novedoso. Los datos farmacocinéticos recolectados en estos estudios, y en particular la biodisponibilidad de pirofosfato, demuestran cómo se puede dosificar exitosamente el fármaco y las limitaciones de tal dosificación.

Ejemplo 2

Creación de la calcificación vascular como un modelo de enfermedad humana en el acoplamiento de diálisis

Ratones homocigotos con eliminación de apolipoproteína E (apoE $-/-$) fueron alojados en jaulas de policarbonato en un cuarto libre de patógenos, con temperatura controlada (25°C) con un ciclo estricto de 12 horas de luz/oscuridad y con acceso libre a comida de laboratorio y agua. Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo con las directrices del National Institutes of Health ("NIH") para el cuidado y uso de animales experimentales (publicación NIH No. 85-23).

El fallo renal crónico ("FRC") fue creado en ratones hembra apoE $-/-$ de 8 semanas de edad, que luego fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos de la siguiente manera:

1) animales sin FRC-EKO (eliminación de ApoE) (grupo de control, 6 ratones);

2) animales con FRC/EKO tratados con solo solución de diálisis, sin PPi (grupo placebo con FRC, 8 ratones);

3) animales con FRC/EKO tratados con dosis bajas de PPi en solución de diálisis (30 µM, que se aproxima a 0,21 mg PPi/kg de peso corporal/día) (grupo con FRC de dosis baja de PPi, 8 ratones); y

4) animales con FRC/EKO tratados con altas dosis de PPi en solución de diálisis (150 µM, que se aproxima a 1,10 mg de PPi/kg de peso corporal/día) (grupo con FRC de dosis alta de PPi, 8 ratones).

Se utilizó un procedimiento de 2 etapas para crear FRC en los ratones a las 10 semanas de edad. En pocas palabras, a la edad de 8 semanas, se aplicó electrocauterización cortical AL riñón derecho a través de una incisión en el flanco 2-cm y se realizó nefrectomía contralateral total a través de una incisión similar 2 semanas más tarde. Otros ratones fueron sometidos a un procedimiento de 2 etapas de operaciones simuladas con decapsulación de ambos riñones con una distancia de 14 días entre las dos operaciones. Las muestras de sangre se tomaron 2 semanas después de la nefrectomía, y se implantaron en este momento los catéteres intra-peritoneales.

Animales del grupo de FRC con un nivel de urea > 20 mM (que confirma insuficiencia renal [urea en suero de ratón normal, ≤ 12 mM]) fueron aleatorizados subsecuentemente a los 3 subgrupos de FRC: dos subgrupos de FRC fueron tratados con PPI, en 2 dosis diferentes, (1 inyección intraperitoneal/día durante 6 días), y un subgrupo FRC recibió la solución de diálisis sola durante un período de tiempo de 8 semanas. Al final del estudio, el corazón con la raíz aórtica se separó entonces de la aorta ascendente. Se utilizaron criosecciones de tejido de la raíz aórtica para la cuantificación de la calcificación vascular y se utilizaron para establecer las lesiones ateroscleróticas en el sitio de la raíz. La parte torácica de la aorta se almacenó a -80°C y se utiliza para la cuantificación del contenido de calcio.

Los ratones que tienen altos niveles de LDL desarrollarán aterosclerosis. Aquellos con la nefrectomía parcial añadida desarrollarán insuficiencia renal y se espera que produzcan marcada calcificación vascular del corazón y la aorta, imitando así la enfermedad vista en muchos pacientes de diálisis. Todos los grupos se trataron de una manera para imitar una terapia de diálisis peritoneal, con una solución de diálisis peritoneal ya sea en ausencia de PPI (grupos de control simulado y placebo con FRC) o que contiene dos dosis diferentes de PPI (como se delinea más arriba).

Para determinar el efecto del tratamiento con PPI a través del suministro peritoneal diario sobre la calcificación vascular ("CV"), se midió primero el contenido total de calcio aórtico. La figura 2 muestra que la creación de FRC indujo una elevación media significativa (aproximadamente 65%) del contenido de calcificación aórtica en comparación con el grupo de tratamiento simulado. Estudios previos han demostrado que los ratones con eliminación (KO) de Apo-E tienen niveles ligeramente elevados con respecto a la cepa antecedente sin eliminación (esto es, cuando tampoco tienen FRC). El tratamiento con la dosis más alta (150 μM) de PPI bloqueó completamente el efecto del FRC en la elevación del calcio aórtico, produciendo valores medios ligeramente por debajo de los del grupo de tratamiento simulado. Se observó un efecto de dosis, debido a que la dosis más baja de PPI (30 μM) produjo una reducción moderada, que no fue estadísticamente significativa (Fig. 2).

A continuación, se empleó un procedimiento por el cual se utilizaron los algoritmos de procesamiento de imágenes morfológicas para la medición semiautomática de la calcificación de las secciones de aorta teñidas utilizando el procedimiento de nitrato de plata de von Kossa (Figs. 3A y 3B). Estos fueron adquiridos a baja potencia de magnificación de imágenes en color. El proceso se dividió en dos fases secuenciales: 1) segmentación para separar las estructuras de calcificación y demarcar la región de la lesión aterosclerótica dentro del tejido, y 2) la cuantificación. Las estructuras calcificadas se midieron dentro y fuera de la lesión usando una curva granulométrica que permitió el cálculo de parámetros estadísticos de tamaño.

Mediante el uso de este procedimiento, se determinó la cuantificación de la calcificación en la raíz aórtica y se muestra en las Figs. 3A y 3B. Se observó que el área de calcificación de la raíz aórtica medida dentro de la lesión aterosclerótica en el grupo operado simulado (sin FRC) se incrementó en gran medida (aproximadamente 5 veces) en los animales con FRC (Fig. 3A). Se produjo un fuerte bloqueo dependiente de la dosis de esta calcificación después del tratamiento con PPI. La solución que contenía la dosis alta de PPI previno completamente la elevación debido al FRC, mientras que la solución con la dosis baja inhibió aproximadamente el 50% de la calcificación en el interior de la lesión. El examen de la calcificación fuera de la lesión, asumida como calcificación predominantemente media, fue elevada en gran medida en el grupo de FRC y fue totalmente bloqueado por ambas dosis de PPI. En ambos grupos tratados, el nivel medio de la calcificación pareció reducirse por debajo de la del placebo simulado. Las diferencias con el placebo simulado no fueron estadísticamente significativas (Fig. 3B).

La fotografía de la tinción típica se muestra de una forma cualitativa en la Figura 4. Una vez más, esto demuestra no solamente la capacidad del tratamiento para bloquear la calcificación, sino que la mayor dosis de 150 μM bloquea totalmente la calcificación mientras que la concentración inferior de 30 μM produce una reducción reducida pero marcada en la calcificación.

Los datos en el modelo de ratón apoE-KO/FRC de calcificación vascular demostraron que una concentración de 150 μM era suficiente para bloquear la formación de toda la calcificación vascular cuando se administra diariamente en una solución de diálisis peritoneal. El efecto se redujo, pero todavía significativa a una concentración de 30 μM . En consecuencia, los datos de este estudio de eficacia mostraron que el límite inferior del intervalo terapéutico fue de aproximadamente 30 μM de pirofosfato como concentraciones de 30 μM de pirofosfato y superior proveyendo efectividad terapéutica mientras que concentraciones por debajo de 30 μM de pirofosfato podrían probablemente ya no ser efectivas.

Ejemplo 3

Un estudio de dosis máxima tolerada se llevó a cabo de acuerdo con el diseño del estudio en la Tabla 3. Las soluciones que se administraron fueron hechas de un concentrado de dextrosa o un concentrado modificado de dextrosa y un concentrado de tampón o un concentrado de tampón modificado mezclado en una proporción de 3:1 (dextrosa:tampón). La composición de los concentrados se muestra en las Tablas 4-7. El PPi se incluyó en el tampón o soluciones modificadas de tampón mostradas en las Tablas 5 y 7. Cada artículo de prueba o de control se administró por vía intraperitoneal una vez al día durante 7 días consecutivos a cada una de cinco ratas hembra diferentes en volúmenes de 40 ml/kg a través de una aguja de mariposa como una inyección en bolo. La necropsia se realizó un día después de la última dosis.

Las muestras de tejido de los diafragmas de todas las ratas fueron recortadas, procesadas, embebidas en parafina, y seccionadas. Se prepararon láminas teñidas con hematoxilina y eosina y se examinaron por microscopía de luz. Las observaciones microscópicas se calificaron subjetivamente con base en la gravedad relativa del cambio: Grado 1 = mínimo, grado 2 = leve, Grado 3 = moderado, Grado 4 = marcado. Los cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento en las secciones de diafragma se limitaron a la inflamación crónica de la superficie peritoneal en ratas que recibieron $\geq 600 \mu\text{M}$ de formulaciones de pirofosfato.

La Tabla 8 resume las observaciones clínicas después de la administración intraperitoneal de pirofosfato disódico a las ratas durante siete días. En las ratas tratadas con la concentración de $600 \mu\text{M}$, la inflamación diafragmática se clasificó leve (Grado 2) y se caracterizó por áreas subserosas, ricas en fibroblastos, con un número modesto de células inflamatorias mononucleares que involucran aproximadamente 5-25% del espesor de la sección. A la concentración de $900 \mu\text{M}$, la reacción fue leve en 1 rata y moderada en 4 de 5 ratas e involucró hasta 50% del espesor de la sección. La reacción incluyó un pequeño número de eosinófilos y mastocitos, pero por lo demás fue cualitativamente similar a la reacción a $600 \mu\text{M}$. La observación histopatológica restante en los diafragmas de las ratas de control y tratadas se consideró como un cambio inflamatorio o degenerativo no específico no relacionado con la administración de los artículos de control o de prueba.

Tabla 3

Descripción	Contenido		
	Botella (A)	Botella (B)	Concentración de PPi en solución final
Control de tampón	75 ml de concentrado de dextrosa	25 ml de concentrado de tampón	0
Artículo de prueba 1	75 ml de concentrado de dextrosa	25 ml de concentrado de tampón	$150 \mu\text{M}$
Artículo de prueba 2	75 ml de concentrado de dextrosa	25 ml de concentrado de tampón	$300 \mu\text{M}$
Control de tampón modificado	75 ml de concentrado de dextrosa modificado	25 ml de concentrado de tampón modificado	0
Artículo de prueba 3	75 ml de concentrado de dextrosa modificado	25 ml de concentrado de tampón modificado	$600 \mu\text{M}$
Artículo de prueba 4	75 ml de concentrado de dextrosa modificado	25 ml de concentrado de tampón modificado	$900 \mu\text{M}$

Tabla 4: Concentrado de dextrosa

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración (mM)	Cantidad objetivo (por l)
Dextrosa, anhidra	180,2	n/a	51,53 g
Cloruro de calcio, dihidrato	147	1,67	0,245 g
Cloruro de magnesio, hexahidrato	203,3	0,334	0,068 g
Cloruro de sodio	58,44	114	6,66 g

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración (mM)	Cantidad objetivo (por l)
Ácido clorhídrico, 1N	n/a	n/a	8,91 ml
pH de la solución	n/a	n/a	pH 2,1
Agua desionizada	Hasta 1000 ml		
n/a: no aplicable			

Tabla 5: Concentrado de tampón

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración (mM)	Cantidad objetivo (por l)	Concentración de PPI en solución de mezcla final (µM)
Lactato de sodio	112,06	60	6,72 g	0
Bicarbonato de sodio	84,01	111	9,33 g	
Hidróxido de sodio, 1N	n/a	n/a	16,1 ml	
pH de la solución	n/a	n/a	pH 9,1	
Pirofosfato di-sódico	221,94	0,60 mM	0,14 g	150
Pirofosfato di-sódico	221,94	1,20 mM	0,27 g	300
n/a: no aplicable				

Tabla 6: Concentrado de dextrosa modificado

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración (mM)	Cantidad objetivo (por l)
Dextrosa, anhidra	180,2	n/a	51,53 g
Cloruro de sodio	58,44	94,8	5,54 g
Acido clorhídrico, 1N	n/a	n/a	13,3 ml
pH de la solución	n/a	n/a	pH 2,1*
Agua desionizada	Hasta 1000 ml		
n/a: no aplicable			
* ajustar pH con HCl adicional si se necesita			

5

Tabla 7: Concentrado de tampón modificado

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración (mM)	Cantidad objetivo (por l)	Concentración de PPI en solución de mezcla final (µM)
Lactato de sodio	112,06	60	6,72 g	0
Bicarbonato de sodio	84,01	111	9,33 g	
Hidróxido de sodio, 1N	n/a	n/a	41,67 ml	
pH de la solución	n/a	n/a	pH 9,1*	

Componente	Peso molecular (g/mol)	Concentración (mM)	Cantidad objetivo (por l)	Concentración de PPI en solución de mezcla final (µM)
Pirofosfato di-sódico	221,94	2,40 mM	0,54 g	600
Pirofosfato de di-sódico	221,94	3,60 mM	0,82 g	900
n/a: no aplicable				
* ajustar pH con NaOH adicional si se necesita				

Tabla 8: Observaciones clínicas después de la administración intraperitoneal de pirofosfato disódico a ratas durante siete días

Dosificación (µM)	0	150	300	600	900
Observaciones	1 animal tuvo leve inflamación subaguda difusa	Sin observaciones histopatológicas	1 animal tuvo mínima degeneración de miofibra difusa	Todos los 5 animales tenían leve inflamación crónica difusa del peritoneo	Todos los 5 animales tenían moderada inflamación crónica difusa del peritoneo
	1 tenía degeneración de miofibras multifocal	Sin lesiones visibles	Sin lesiones visibles	Sin lesiones visibles	4 de 5 animales tenían áreas pálidas en el diafragma
	1 tenía enrojecido el intestino ciego				

5 Conclusiones

La administración intraperitoneal de soluciones de diálisis peritoneal que contenían pirofosfato disódico a concentraciones de 150, 300, 600, o 900 µM a ratas durante 7 días consecutivos a 40 ml/kg/día produjo inflamación crónica de la superficie peritoneal del diafragma, en concentraciones de pirofosfato ≥ 600 µM. Bajo las condiciones de este estudio, el nivel de efecto no observado para la administración intraperitoneal de soluciones de diálisis peritoneal que contenía pirofosfato disódico durante 7 días consecutivos fue 300 µM a 40 ml/kg/día.

Estudios previos de otros sobre la toxicidad sistémica indicaron que dosis muy por encima en el intervalo milimolar serían seguras. Los estudios anteriores confirmaron esto con la dosificación IV, pero cuando se dosificó a través de diálisis peritoneal, se descubrió sorprendentemente que dosis mucho más bajas (600 µM) podrían provocar irritación intraperitoneal con inflamación, cuando se infunde de manera crónica indicando limitaciones adicionales a concentraciones de 600 µM.. Con base en la ausencia de efectos tóxicos observados en 300 µM de pirofosfato y la presencia de efectos tóxicos observados en 600 µM de pirofosfato, los inventores llegaron a la conclusión de que el límite superior del intervalo terapéutico es de aproximadamente 400 µM de pirofosfato.

Debe entenderse que diversos cambios y modificaciones a las presentes realizaciones preferidas descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la técnica.

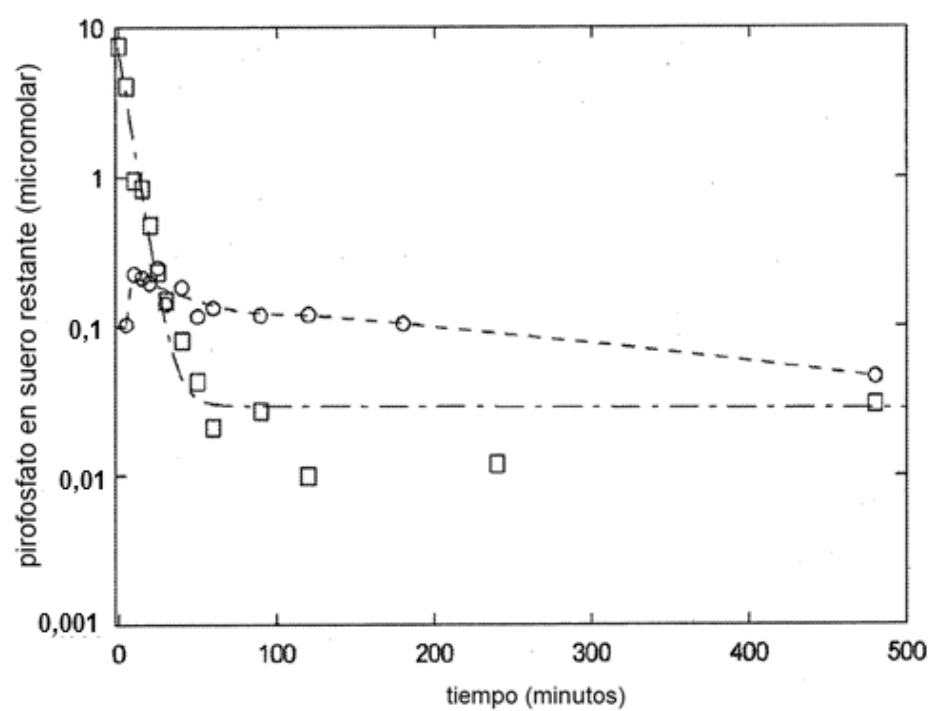
REIVINDICACIONES

1. Una solución de diálisis que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de pirofosfato que varía entre aproximadamente 30 μ M y aproximadamente 400 μ M para su uso en reducir o evitar la progresión de la calcificación vascular en un paciente mediante la administración durante terapia de diálisis peritoneal.
2. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pirofosfato varía entre aproximadamente 30 μ M y aproximadamente 300 μ M.
3. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que ha sido preparada a partir de un concentrado.
4. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pirofosfato se selecciona del grupo consistente en ácido pirofosfórico, sal de pirofosfato y combinaciones de los mismos.
5. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el pirofosfato es pirofosfato de tetra sodio.
6. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la solución comprende un componente de diálisis seleccionado del grupo que consiste en agentes osmóticos, tampones, electrolitos y combinaciones de los mismos.
7. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente osmótico se selecciona del grupo que consiste de glucosa, polímeros de glucosa, derivados de polímero de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, almidón de hidroxietilo, polioles, fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, amino azúcares, glicerol, N-acetil glucosamina y combinaciones de los mismos.
8. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el tampón se selecciona del grupo que consiste en bicarbonato, lactato, piruvato, acetato, citrato, tris, aminoácidos, péptidos, un intermediario del ciclo de KREBS y combinaciones de los mismos.
9. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la terapia de diálisis peritoneal se selecciona del grupo que consiste de diálisis peritoneal automatizada, diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal de flujo continuo.
10. La solución para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que ha sido preparada mediante la mezcla de:

una primera parte que comprende al menos uno de una solución concentrada de pirofosfato o un polvo de pirofosfato; y

una segunda parte que comprende una solución de diálisis.

FIG. 1



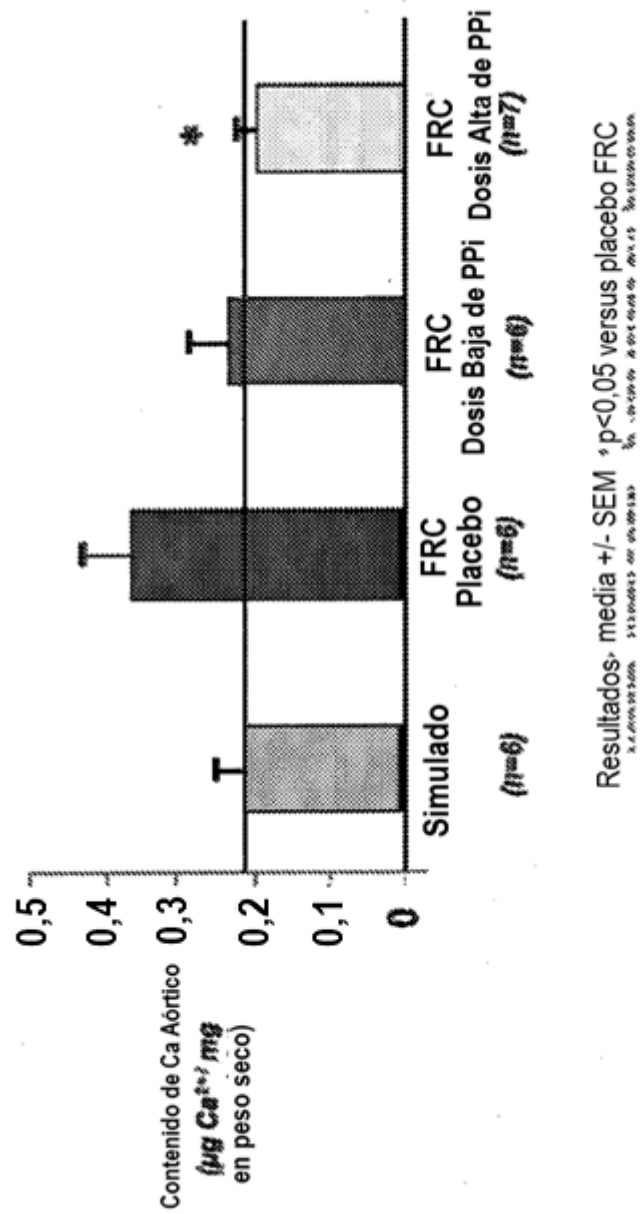
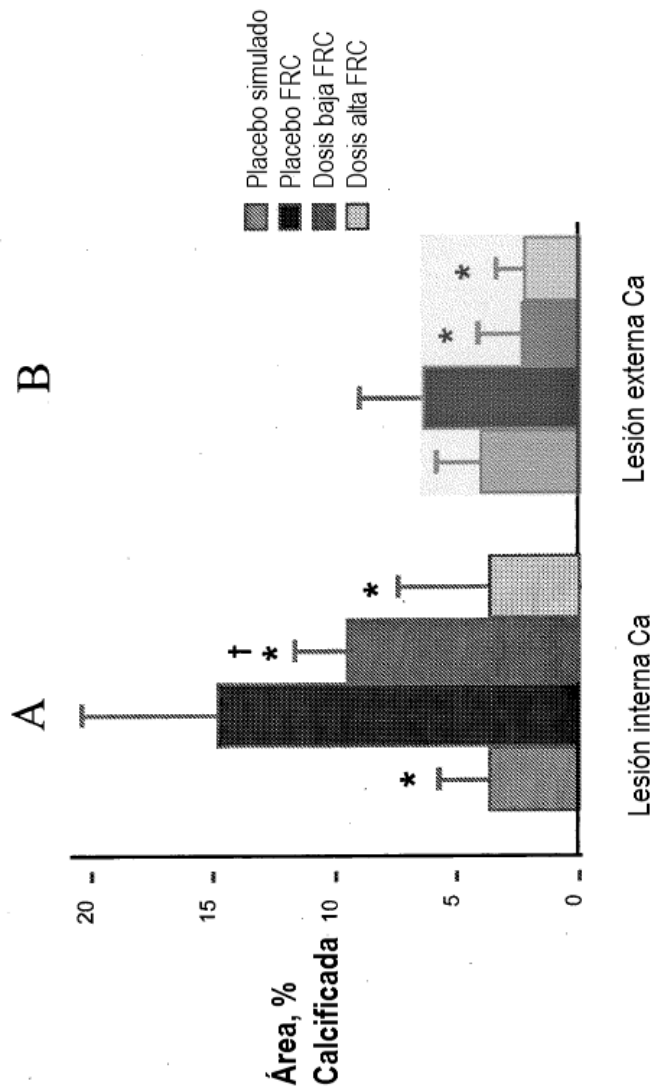


FIG. 2



* p<0.05 vs placebo FRC
†, p<0.05 vs dosis alta FRC

FIG. 3

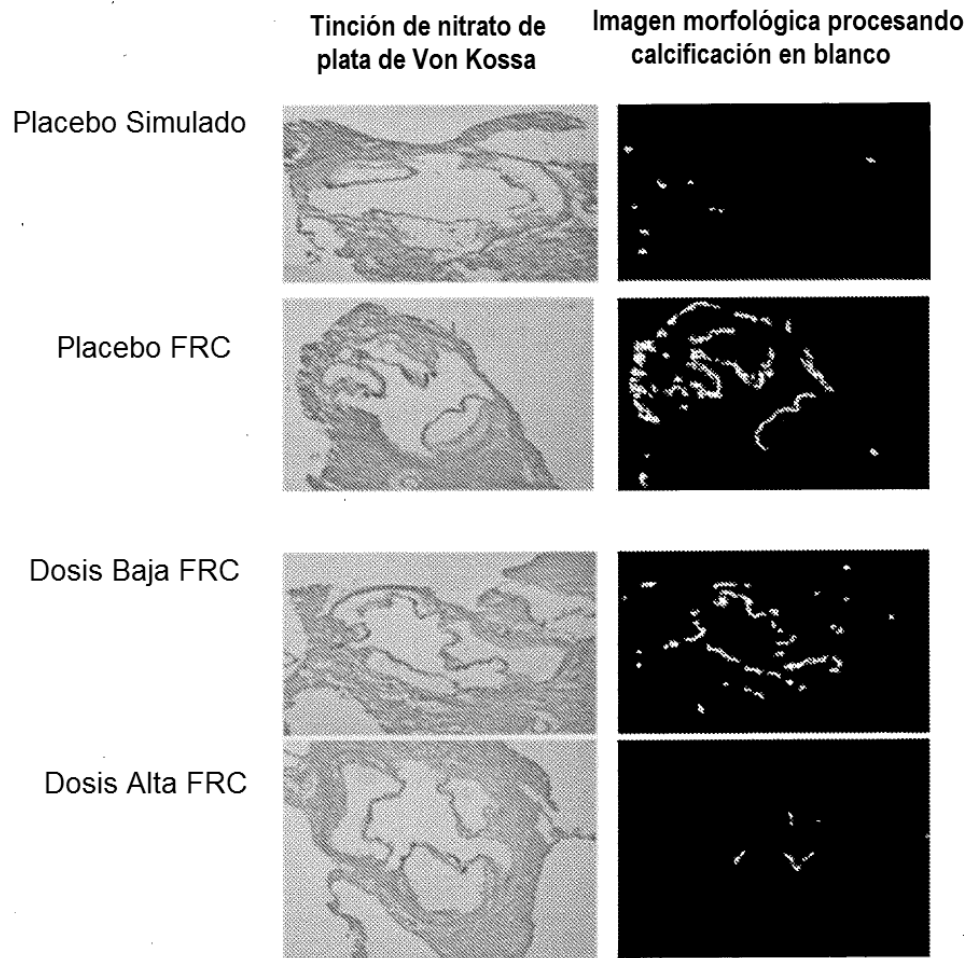


FIG. 4