

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 204**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2010 PCT/CH2010/000065**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO10115291**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10707804 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2416770**

54 Título: **Soluciones para la hemodiálisis y diálisis peritoneal que comprenden uno o más compuestos de creatina**

30 Prioridad:

06.04.2009 EP 09005038

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

05.06.2017

73 Titular/es:

**CREARENE LTD. (100.0%)
Lennox Paton Corporate Services Limited Fort
Nassau Centre, Marlborough Street
Nassau, BS**

72 Inventor/es:

**MÖDDEL, MICHAEL y
WALLIMANN, THEO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 615 204 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

Soluciones para la hemodiálisis y diálisis peritoneal que comprenden uno o más compuestos de creatina

La presente invención hace referencia a una solución de diálisis y a una solución de diálisis peritoneal conforme al preámbulo de la reivindicación 1.

5 Además, la presente invención va dirigida al uso de un concentrado ácido para diálisis y a un concentrado básico para diálisis, con el fin de fabricar una solución para diálisis conforme a la invención.

10 De la patente americana 2003/013767 BESSMAN se conoce un método para tratar la pérdida muscular en un individuo que padece pérdida muscular debido a una producción reducida de creatina endógena, que consiste en la administración de monohidrato de creatina en una concentración elevada de hasta 1,5 g/100 ml y de bicarbonato. Sin embargo, dichas concentraciones tan elevadas son perjudiciales para las células humanas.

15 La presente invención va dirigida al campo de los suplementos de creatina y de la hemodiálisis y/o la diálisis peritoneal para pacientes con insuficiencia renal, que dependen del tratamiento de diálisis. La creatina es una sustancia natural del cuerpo que interviene en numerosas funciones fisiológicas y que tiene una importancia especial en el organismo vertebrado, en particular en el cerebro, el esqueleto y el músculo cardíaco, donde se encuentra la mayor parte de la creatina en los mamíferos adultos (120 a 150 g para una persona de unos 75 kg de peso). La creatina y la fosfocreatina son los sustratos clave del sistema creatina/fosfocreatina-cinasa que aporta células con energía. En las células la creatina cinasa se convierte reversiblemente en fosfocreatina (PCr) y la ADP en ATP y creatina. Esta reacción reversible juega un papel crucial en el metabolismo energético del músculo esquelético y cardíaco, el cerebro, las células sensoriales, por ejemplo la retina y el oído interno, así como el esperma y otras células. El sistema creatina/fosfocreatina-cinasa tiene una función dual. Representa un sistema tampón fosfato de alta energía inmediatamente disponible para regenerar ATP así como un sistema de transporte de energía intracelular o servicio de enlace entre la mitocondria o los lugares de la glicólisis a aquellos lugares donde se necesita energía, por ejemplo en centros de elevada actividad de la ATPasa (para la locomoción celular, bombeo de iones, etc.). Más específicamente, el sistema de la creatina sostiene o mantiene el cociente celular local ADP/ATP cerca de las ATPasas y por tanto garantiza el funcionamiento efectivo de estas ATPasas. La concentración de fosfocreatina/creatina es muy superior que la de ADP/ATP, tiene menor influencia en la regulación metabólica celular y repone ATP a demanda. Además, ATP y ADP tienen capacidades de difusión limitadas mientras que la creatina y fosfocreatina se difunden fácilmente desde la mitocondria o desde las regiones de producción de ATP por glucólisis a aquellos lugares donde la energía y la ATP se necesitan. La creatina nutricional o suplementada es transportada activamente a las células mediante un cotransportador de creatina-Na/K (CrT).

35 En los experimentos con animales se ha demostrado que el déficit de creatina conduce a anomalías funcionales y a cambios histopatológicos en los músculos, similares a los de aquellos pacientes con miopatías mitocondriales. Con la prueba "Creatine kinase knock-out mice" (en cerebro y músculo) se demostró que existe una pérdida significativa de potencia muscular y que aparecen problemas relacionados con la relajación muscular, debido al importante papel de la creatina en el aparato contráctil y el ion calcio bombea con energía. Es decir, estos ratones transgénicos muestran unos fenotipos irregulares de comportamiento y unas anomalías histológicas en el músculo y en el cerebro. Los pacientes con déficits genéticos en el metabolismo de la creatina presentan serios síntomas neurológicos. Por ejemplo, niños con estos defectos genéticos muestran trastornos en su desarrollo, retraso en el habla, autismo y epilepsia. Dependiendo del tipo de defecto genético un suplemento oral de creatina puede invertir estas anomalías.

45 La suplementación a base de creatina ha demostrado tener efectos significativos en la protección celular, con efectos antioxidantes e incluso antiapoptóticos, en particular para células de los músculos cardíaco y esquelético, así como para células de los nervios y de la piel. Estos efectos de la creatina son beneficiosos para la gente sana así como para pacientes con diversos trastornos musculares, neuromusculares, neurológicos y neurodegenerativos. La creatina endógena se fabrica principalmente en el riñón y el hígado. De forma más específica, en el riñón se fabrica acetato de guanidino a partir de arginina y glicina y posteriormente éste es metilado por la metionina activada hasta obtener acetato de metilguanidina, es decir, creatina en el hígado. La demanda diaria de creatina por parte del ser humano es aproximadamente de 3 a 4 g, mientras que la producción endógena se limita a 1 ó 2 g/día. La creatina natural se encuentra disponible principalmente en el pescado y la carne y en menor grado en la leche.

55 La creatina dietética, ingerida con carne y pescado, o como suplemento de creatina en forma de sustancia químicamente pura (por ejemplo, Creatina monohidrato o sales de creatina) tiene una serie de ventajas y beneficios para los humanos. Naturalmente, ayuda a compensar los déficits crónicos de creatina de los vegetarianos. Es decir, es un suplemento dietético autorizado oficialmente para atletas que conduce a un estado energético celular incrementado que da lugar a una resistencia muscular prolongada, retrasando la fatiga del músculo y acelerando su recuperación. Además, el suplemento con creatina ha resultado ser beneficioso en una serie de enfermedades musculares, neuromusculares, neurológicas y neurodegenerativas, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia cardíaca, la arritmia cardíaca, atrofia muscular por desuso, atrofia en el giro, enfermedad de McArdle, neuropatías diabéticas y tóxicas, enfermedades del sistema nervioso periférico, enfermedades por dismielinización y

5 demielinización, enfermedad de la neurona motora, lesión traumática nerviosa, esclerosis múltiple, enfermedades mitocondriales, distrofia muscular, distrofia lateral amiotrófica (ALS), Morbus Huntington, Morbus Parkinson, síndrome de Charcot Marie-Tooth, epilepsia, apoplejía, lesiones espinales, lesión cerebral craneal, atrofia cerebral, disfunción cognitiva (ver EO 03/101402 A2), osteoporosis, trastornos cutáneos (ver WO 2008/073332, WO 01/00203 A1), dermatitis (ver WO2009/002913), trastornos oculares (ver US 2009/000 5450 A1), encefalopatías espongiiformes transmisibles (ver WO 01/00212), trastornos del metabolismo de la glucosa (ver EP 0 854 712 B1).

10 Los efectos positivos de la suplementación de creatina están directa o indirectamente basados en su efecto en el estado energético de las células, su capacidad para proteger las células y su influencia antiapoptótica.

15 Los estudios clínicos han demostrado que la creatina es segura hasta dosis extremadamente altas, por ejemplo hasta 20 g de ingesta diaria para adultos. Hasta la fecha no se conocen serios efectos secundarios. La creatina en forma de creatina monohidrato es un polvo blanco que se puede almacenar a temperatura ambiente. En soluciones acuosas ácidas presenta alguna inestabilidad a temperaturas superiores a 60°C. A un pH neutro y si se enfría dicha solución se puede almacenar treinta días sin pérdidas. Si se administra por vía oral, la mayoría de la creatina pasa inalterada a través del entorno estomacal ácido. Además de la creatina monohidrato que es moderadamente soluble en agua, se dispone en el comercio de una serie de sales más solubles como el piruvato y citrato de creatina. Para las personas con niveles de creatina corporal seriamente reducidos, se recomienda una fase de carga inicial con 4x5 g de creatina al día durante un periodo de 7-10 días, seguido de una ingesta diaria de una dosis baja de 3 a 6 g. Se ha demostrado que la administración simultánea de creatina y glucosa es beneficiosa para compensar las pérdidas de energía debidas a la fosforilación de la creatina.

25 La hemodiálisis se utiliza para aportar un sustituto artificial para la función renal perdida debido a la insuficiencia renal. La diálisis puede ser utilizada para pacientes con repentina pero temporal pérdida de función renal (insuficiencia renal aguda) o bien para pacientes con permanente insuficiencia renal (enfermedad renal crónica etapa 5). Cuando están sanos, los riñones mantienen el equilibrio de agua y minerales en el interior del cuerpo y eliminan la carga metabólica diaria de productos residuales y toxinas de la sangre. Como parte del sistema endocrino producen eritropoyetina y 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). La diálisis es un tratamiento imperfecto para sustituir la función renal porque no corrige las funciones endocrinas del riñón. Sustituye la función excretora por la difusión (retirada de residuos) y ultrafiltración (retirada de fluido) de los solutos. Pero el tratamiento prolongado de la diálisis conduce también a una limpieza de sustancias corporales valiosas (minerales, vitaminas y otros nutrientes, que se pierden durante el proceso de diálisis, debido a una falta de resorción por parte de los riñones. Por lo tanto, los pacientes con diálisis apenas tienen creatina porque la síntesis endógena de creatina se ve obstaculizada en el riñón enfermo y la creatina ingerida es eliminada durante la diálisis.

35 La hemodiálisis funciona sobre los principios de (i) difusión de solutos y (ii) ultrafiltración de fluidos a través de una membrana semi-permeable. Por un lado de la membrana semipermeable la sangre fluye por la misma y el dializado fluye por el lado opuesto. Los solutos de tamaño pequeño y medio (normalmente de hasta 25 kDa) y el fluido pasan a través de la membrana. El flujo de sangre contracorriente y el dializado maximizan el gradiente de concentración de los solutos entre la sangre y el dializado, lo que ayuda a retirar urea y creatinina de la sangre. Las concentraciones de solutos (por ejemplo, potasio, fósforo y urea) son demasiado elevadas en la sangre pero bajas o ausentes en la solución de diálisis y la sustitución constante del dializado garantiza que la concentración de los solutos no deseados se mantenga baja en este lateral de la membrana. La solución de diálisis tiene niveles de minerales similares a su concentración natural en sangre sana. Para otro soluto, bicarbonato, el nivel de solución de diálisis ese ajusta regularmente a un nivel ligeramente superior que en sangre normal, para actuar como un tampón pH con el fin de neutralizar la acidosis metabólica que a menudo es experimentada en estos pacientes. Los niveles de componentes de dializado son prescritos habitualmente por un nefrólogo de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

40 En la hemodiálisis, la sangre del paciente es bombeada a través del compartimento de sangre de un dializador exponiéndola a través de una membrana semipermeable al compartimento de la solución de diálisis y así es posible la difusión de solutos. La sangre limpiada o purificada es devuelta a través del circuito de nuevo al cuerpo. La ultrafiltración tiene lugar incrementando la presión hidrostática a través de la membrana del dializador. Esto normalmente se hace aplicando una presión negativa al compartimento del dializado del dializador. Este gradiente de presión hace que el agua y los solutos disueltos se desplacen de la sangre al dializado y se consiga la eliminación de varios litros de fluido en exceso durante un tratamiento típico de tres a cinco horas.

50 En el análisis peritoneal una solución estéril que contiene minerales y glucosa se hace pasar a través de un tubo o conducto en la cavidad peritoneal, la cavidad del cuerpo abdominal que encaja los intestinos, donde la membrana peritoneal actúa como una membrana semipermeable. El dializado se deja allí durante un periodo de tiempo para absorber los productos residuales y luego se drena a través del tubo y se descarta. Este ciclo o "intercambio" se repite normalmente cuatro a cinco veces al día (DPAC: Diálisis Peritoneal ambulatoria continua) y a veces por la noche con un sistema automatizado (DPA: Diálisis peritoneal automatizada). La ultrafiltración se produce vía ósmosis; la solución de diálisis usada contiene una elevada concentración de glucosa, y la presión osmótica resultante hace que el fluido se desplace desde la sangre hasta el dializado. La cantidad de ultrafiltración depende

directamente del nivel de concentración de glucosa o de otras sustancias activas osmóticas como los poli azucares (eicodextrina) o aminoácidos. Como resultado de ello, se drena mayor cantidad de fluido que se instila.

5 La hemofiltración es un tratamiento similar a la hemodiálisis, pero utiliza un principio diferente. La sangre es bombeada a través de un dializador o "hemofiltrador" como en la diálisis pero no se utiliza dializado. Se aplica un gradiente de presión; como resultado el agua se desplaza rápidamente a través de la membrana muy permeable, "arrastrando" muchas sustancias disueltas, las más importantes con elevados pesos moleculares, que son mejor eliminadas que por hemodiálisis. La pérdida de sales y agua de la sangre durante este proceso es sustituida por un "fluido de sustitución" que se infunde en el circuito extracorporal durante el tratamiento. La hemodiafiltración es un término usado para describir varios métodos de combinar la hemodiálisis con la hemofiltración en un único proceso.

10 Debido a la pérdida de la función excretora el volumen de sangre y la carga tóxica metabólica que se acumula entre los tratamientos de diálisis alcanza regularmente un límite poco sano que conduce a un número elevado de trastornos directamente relacionados con la insuficiencia renal y el tratamiento de diálisis, por ejemplo, la hipotensión, hipertensión, los calambres musculares, la fatiga, náuseas, vómitos. Además el elevado estrés mecánico (fuerzas de corte) y el estrés inmunológico (bioincompatibilidad de las superficies de contacto) impuestos regularmente sobre la sangre y las células sanguíneas en el dializador conduce a trastornos crónicos cada vez más a menudo, por ejemplo, hemólisis, amiloidosis, probablemente malnutrición y morbilidad y mortalidad cardiovascular. La pérdida de células sanguíneas que funcionan fisiológicamente, por ejemplo, eritrocitos y células inmunitarias debido al estrés químico y mecánico durante el tratamiento de diálisis es un gran problema para los pacientes sometidos a tratamientos de diálisis regulares a largo plazo. La selección de materiales para el dializador y un tratamiento anticoagulante adjunto, que incluya la selección de fluidos para diálisis biocompatibles y compuestos de forma óptima es a menudo un factor importante que influye en la mortalidad del paciente.

25 Protección de células y órganos por parte de la creatina

Formas de actuar y funciones pleiotrópicas de los compuestos de creatina para la protección de células y órganos

30 Efectos anticatabólicos de la creatina

Se ha averiguado que la creatina generalmente incrementa la proliferación de células musculares y la diferenciación de células musculares. Por ejemplo, la creatina ha demostrado ser capaz de incrementar la liberación de la hormona de crecimiento (GH), los factores de crecimiento tipo insulina (IGF-I e IGF-1) así como la propia insulina. Además, la creatina promueve la expresión de factores de transcripción miogénicos y influye positivamente en la señalización de la célula muscular por la vía de señalización Akt/PKB. Finalmente, la creatina promueve el reclutamiento y la división de células satélites musculares que son importantes para la reparación y el crecimiento del músculo. Puesto que la síntesis endógena de la creatina utiliza una proporción significativa de metionina activada por las células en forma de S-adenosil-metionina (SAM), la suplementación externa de creatina ahorra grupos de metilo lábiles en forma de SAMS que luego está disponible para la síntesis proteínica, el anabolismo celular y tisular.

40 Todos estos efectos contribuyen a los efectos anticatabólicos de la creatina y conducen a una mejora y/o mantenimiento de las células musculares y de la masa corporal así como a un refuerzo muscular y a una mejor coordinación del movimiento. Esto es especialmente cierto en situaciones de falta de uso muscular donde puede aparecer atrofia muscular. La inmovilización y pérdida de células musculares es un problema generalizado en los pacientes con diálisis y la creatina ha demostrado ser capaz de prevenir dicha atrofia muscular inducida por la inmovilización y de mejorar la rehabilitación apresurada. Por lo tanto, al prevenir el catabolismo y la pérdida de células, el suplemento de creatina ayuda además a que los pacientes sometidos a diálisis sean capaces de mantener su masa de células musculares y sus funciones fisiológicas, lo que influye positivamente en su calidad de vida y movilidad y les permite más independencia y seguridad. Haciendo esto el suplemento de creatina con compuestos de creatina retrasa la entrada a la zona de discapacidad, ampliando la gama de parámetros para una calidad de vida positiva en los pacientes sometidos a diálisis.

Mejora del estado de energía celular de células y órganos

55 Como consecuencia del suplemento de creatina, las células absorben la creatina que posteriormente es fosforilada por la creatina cinasa intracelular para dar fosfocreatina (PCr) rica en elevada energía. Al elevar los niveles de fosfocreatina intracelular, el suplemento de creatina mejora el estado de la energía celular, todo ello al aumentar el cociente de carga energética PCr/ATP y el tráfico de energía intracelular por medio del servicio de enlace PCr/Cr (Wallimann y cols. 2007). La creatina estimula la respiración mitocondrial y por consiguiente mejora la producción de energía en las mitocondrias. La creatina también activa la proteína cinasa estimulada por AMP (AMPK), un sensor de energía general y la cinasa del estrés celular que mejora el abastecimiento energético al aumentar la ingesta de glucosa y la oxidación en las células. Dicha carga energética de las células por parte de los compuestos de creatina conduce a una actividad metabólica superior de las células y a una función celular mejorada.

65 Prevención de la abertura de poros por permeabilidad mitocondrial, lesión de membranas y muerte celular (apoptosis)

La creatina previene la inflamación mitocondrial y la inducción de la muerte celular programada (apoptosis), consiguiendo con ello células más resistentes al estrés metabólico y ambiental. La creatina e incluso más, la fosfocreatina, como moléculas anfifílicas, son capaces de estabilizar las membranas y células al interactuar con bicapas lipídicas, frente a un estrés osmótico y mecánico. Puesto que estas células son capaces de absorber la creatina externa y de expresar la creatina cinasa, parte de la creatina suplementada absorbida se convierte luego en fosfocreatina, lo que puede invocar a la estabilización y protección de la membrana del lateral intracelular de la célula. Estos últimos datos son especialmente relevantes para la protección por parte de la creatina, fosfocreatina u otros compuestos de creatina de los eritrocitos y de los glóbulos blancos durante el proceso de diálisis, cuando se impone tanto el estrés metabólico como mecánico en muchas de estas células durante el proceso de diálisis. Por consiguiente, el añadir al líquido de diálisis un compuesto de creatina conduce a una protección significativa de las células y por consiguiente a un beneficio en la salud del paciente sometido a diálisis.

Efectos antioxidantes directos e indirectos de la creatina, reducción de los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) y antienvjecimiento de células y órganos

Se ha verificado que la creatina actúa directa o indirectamente como un antioxidante en las células *in vivo e in vitro*, y por tanto que ejerce efectos protectores en las células y tejidos actuando contra el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, lo que incluye la reducción de TBARS (productos de reacción del ácido tiobarbitúrico;2008). Así pues, la creatina protege en general a las células del cuerpo de numerosos factores de estrés. Esta protección es especialmente relevante para pacientes con diálisis cuyos eritrocitos y glóbulos blancos son estresados mecánicamente y por oxidación durante el proceso de diálisis. Por lo tanto, los compuestos de creatina reducen la anemia y debilitan la respuesta inmunitaria que habitualmente se observan en los pacientes sometidos a diálisis. La creatina aumenta los niveles de carnosina y anserina en el músculo, compuestos que están implicados en la reducción de la glucosilación proteínica avanzada (AGE) que se impone en el envejecimiento celular más rápido. Por consiguiente, la suplementación a base de compuestos de creatina conduce a la protección celular y actúa como intervención antienvjecimiento también para los pacientes con diálisis.

Reducción de niveles de homocisteina mediante el suplemento de creatina

El suplemento de creatina ha sido capaz de reducir los niveles en suero de homocisteina, en un modelo animal, un factor de riesgo cardiovascular significativo que está notablemente elevado en los pacientes con hemodiálisis. Otro estudio mostraba una reducción de niveles de homocisteina en seres humanos que recibían un suplemento de creatina de aproximadamente 5 g Cr/día. Con una dosis diaria inferior de 2 g/día a individuos que toman un suplemento de vitamina B, no se observaban dichos efectos. Sin embargo, es posible que los pacientes sometidos a diálisis se aprovechen de dicho suplemento de creatina en una dosis de 5 g diarios, con o sin suplemento adicional de complejo de vitamina B, al reducirse la concentración de homocisteina en su sangre y por tanto disminuir el riesgo de lesión cardiovascular y endotelial, lo que es un problema serio en los pacientes sometidos a diálisis.

La adición de creatina activa osmóticamente permite reducir la concentración de glucosa en el fluido peritoneal

La creatina es una sustancia activa osmóticamente y por tanto la concentración de glucosa necesaria para obtener la osmolaridad requerida por los fluidos de diálisis peritoneal se puede reducir de forma significativa, paliando con ello la bioincompatibilidad de la exposición crónica a glucosa elevada del peritoneo que eventualmente puede llevar a una fibrosis del peritoneo y a la diabetes II con todas sus consecuencias negativas para la salud.

Otras acciones de la creatina en las células y órganos

Resulta obvio para el lector educado que la creatina actúa como un suplemento nutricional pleiotrópico. Por lo tanto, es probable que existan muchos efectos positivos de la creatina en las células y tejidos que no se hayan descrito todavía y que esperan a ser descubiertos. Se sobreentiende que los pacientes sometidos a diálisis se aprovecharían asimismo de dichos efectos.

Para una revisión detallada de la creatina y su impacto fisiológico en la salud y en los humanos enfermos ver el artículo de Theo Wallimann, "Kreatin, warum, wann und für wenn?" , Schweizer Zeitschri für Ernährungsmedizin, 5/08, p. 29-40, 2008, al que aquí se hace referencia.

La protección celular por parte de los compuestos de creatina, algo importante para los pacientes sometidos a diálisis

La protección de la función celular renal residual por los compuestos de creatina

Los pacientes sometidos a hemodiálisis suelen presentar una función renal residual y en este caso la creatina, debido a sus efectos protectores de la célula y a sus efectos antiapoptóticos, puede proteger las células renales e interrumpir o retrasar una degeneración posterior y la muerte celular en el riñón.

Protección de las células sanguíneas: eritrocitos y células inmunitarias por los compuestos de creatina

5 Durante el proceso de diálisis, las células sanguíneas son sometidas a un estrés metabólico, mecánico, osmótico y oxidativo, lo que puede conducir a la pérdida de la función celular y a la muerte celular. Por consiguiente, en los pacientes con diálisis, la creatina cargará energéticamente las células sanguíneas, protegerá la célula del estrés metabólico y oxidativo y protegerá sus membranas frente al estrés mecánico, contrarrestando con ello la pérdida de glóbulos rojos, y junto con la eritropoyetina (EPO) actuará sinérgicamente para prevenir la anemia, un problema que aparece habitualmente en los pacientes con hemodiálisis. Sin embargo, puesto que se sabe que la EPO puede causar serios efectos secundarios al añadir creatina, que protege los eritrocitos de la hemólisis, se necesita menos EPO para tratar los pacientes con hemodiálisis y por consiguiente la probabilidad de efectos secundarios relacionados con la EPO disminuye en los pacientes con hemodiálisis gracias al suplemento de creatina.

15 Además, los glóbulos blancos, es decir, las células del sistema inmunitario también se verán protegidas por la creatina y la fosfocreatina en caso de pérdida de energía debida al agotamiento de la creatina, y al estabilizar las membranas celulares protegerán estas células del estrés mecánico. Por consiguiente, la creatina mantendrá una función celular apropiada y reforzará el sistema inmunitario del paciente lo que es realmente importante para los pacientes sometidos a hemodiálisis.

20 Protección del músculo y de las células musculares por los compuestos de creatina

25 Debido a sus efectos anticatabólicos (al aumentar la secreción de la hormona de crecimiento y los factores de diferenciación muscular), la suplementación a base de compuestos de creatina mejora la masa muscular celular, la función celular muscular, la proliferación y diferenciación y en definitiva el rendimiento global de las células musculares (generación de la fuerza), parámetros que son parámetros de calidad de vida altamente relevantes para los pacientes sometidos a hemodiálisis, quienes generalmente pierden peso corporal, masa muscular y fuerza muscular.

30 Protección y mantenimiento por parte de los compuestos de creatina del cerebro y de las células cerebrales de posibles toxinas urémicas

35 Los efectos neuroprotectores de los compuestos de creatina están bien documentados (para revisión, ver Andres y cols. 2008) y es obvio que los pacientes sometidos a diálisis se benefician de la protección de las células nerviosas y cerebrales que ofrece la creatina, lo que resulta en niveles de fatiga inferiores, una función mejorada de la memoria y del aprendizaje y un mejor estado general.

40 Además, se sabe que las toxinas urémicas influyen negativamente en la función cerebral y en la morfología y que los compuestos de creatina son neuroprotectores hasta un grado significativo hacia estas toxinas, e incluso algunos de ellos se ha demostrado que influyen en la síntesis de la creatina y en el transporte de la creatina por el cerebro. El suplemento de creatina ejerce su efecto neuroprotector hacia dichas toxinas y por consiguiente también mejora la función cerebral y la calidad de vida de los pacientes con diálisis.

Protección y mantenimiento de células óseas por parte de los compuestos de creatina

45 La creatina incrementa la proliferación celular ósea, la diferenciación y mineralización contrarrestando con ello la osteoporosis, osteomalacia y la enfermedad adinámica de los huesos, problemas que a menudo aparecen en los pacientes con diálisis.

50 Efectos antienvjecimiento por parte de los compuestos de creatina en células y órganos

El suplemento de los compuestos de creatina conduce a la protección de las células y tejidos corporales frente al estrés oxidante, la peroxidación lipídica, los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE). Estos mecanismos protectores de la creatina son ciertos e importantes para los pacientes sometidos a diálisis.

55 La creatina, un suplemento esencial para los pacientes con diálisis

60 Los pacientes sometidos a diálisis sufren en general catabolismo y falta de energía así como de creatina en sus músculos esqueléticos y en el corazón y otros tejidos y células. Esto último se debe a una síntesis endógena reducida en el riñón de acetato de guanidino, el precursor de la creatina, así como de una ingesta alimentaria baja de creatina por parte de los pacientes sometidos a diálisis frente a los pacientes sanos que comen carne. La creatina en este caso resulta ser un nutriente esencial para los pacientes sometidos a diálisis y la creatina que se añade externamente es absolutamente necesaria para el cuerpo fisiológicamente normal y para el funcionamiento normal de los órganos en estos pacientes.

65 En lugar de forzar a los pacientes sometidos a diálisis a que consuman 5-20 gramos diarios de creatina en polvo mediante una ingesta oral, la creatina se añade directamente al fluido de diálisis desde donde es absorbida (lo que

el paciente no nota) por la sangre y desde allí pasa por el transportador de creatina a los órganos objetivo, como son los músculos, el cerebro y el tejido muscular etc.. Al añadir creatina al fluido de diálisis las células únicamente absorben la cantidad de creatina necesaria para llenar los depósitos de creatina celular y el resto de la creatina se queda en el fluido de diálisis. La ventaja de este tratamiento es que estos pacientes no son sobrecargados de un exceso de creatina, lo que podría ocurrir si la creatina se tomara por vía oral. En estas circunstancias, el exceso de creatina ingerido oralmente tiene que ser eliminado y puede ser una carga en el organismo del paciente. Sin embargo, si la creatina se administra a través del fluido de diálisis, cada paciente dependiendo de su nivel de creatina, absorbe únicamente la creatina que considera necesaria para llenar sus depósitos celulares de creatina y no se necesita una eliminación de creatina y no se introduce un exceso de creatina extra en el sistema del paciente.

Adición de creatina activa osmóticamente que permite una reducción significativa de la concentración de glucosa en el fluido de diálisis peritoneal

Para la diálisis peritoneal, las concentraciones muy elevadas de glucosa o de otros osmolitos, que potencialmente tienen efectos negativos, por ejemplo, la exposición a una concentración constantemente elevada de glucosa presente en el fluido peritoneal incrementa de forma significativa en los pacientes con diálisis la formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE), la pérdida de la función de transporte del peritoneo y finalmente incrementa los cambios de peso y de coger Diabetes II. Puesto que la creatina es una sustancia osmóticamente activa, la concentración de glucosa en el fluido de diálisis se puede reducir de forma significativa si se añade creatina, preferiblemente en la concentración más elevada posible, por ejemplo, hasta 24-25 g de creatina por litro de fluido de diálisis a una temperatura corporal de 37°C. Con este invento, se pueden reducir los efectos secundarios causados por una exposición a glucosa alta del paciente con diálisis. A modo de ejemplo se añaden concentraciones de creatina próximas al límite de solubilidad respectivo a la temperatura requerida para reducir con ello de forma significativa la concentración de glucosa pero a su vez retener la osmolaridad necesaria para la diálisis peritoneal. Durante un proceso de diálisis peritoneal típico, el fluido de diálisis peritoneal de 2-3 litros es reemplazado 4-5 veces, es decir, entre 8 y 15 litros de fluido peritoneal se utilizan por paciente y tratamiento, de manera que el peritoneo del paciente está expuesto a un total de 8x25 hasta 15x25 g menos de glucosa, lo que corresponde a 200 g hasta 375 g menos de glucosa que con el tratamiento ordinario de la diálisis peritoneal. Esta reducción de glucosa es considerablemente significativa.

La creatina se puede combinar además con otros compuestos activos osmóticamente como la betaina, los aminoácidos, mono o poliazúcares de glucosa o bien otros compuestos de azúcar, de manera que incluso se pueda reducir la glucosa.

Esta estrategia tiene dos ventajas en una. En primer lugar la creatina se utiliza como osmolito para sustituir la glucosa y en segundo lugar, al mismo tiempo la creatina necesaria es transportada a través del peritoneo y absorbida por los órganos pertinentes del paciente. Esta combinación es novedosa y hace posible el que la diálisis peritoneal ambulatoria crónica (DPCA) o bien la diálisis peritoneal automatizada (DPA), se puedan utilizar como una opción más simple y más barata de tratamiento de diálisis en comparación con la hemodiálisis, durante un periodo de tiempo más prolongado para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica, en comparación con los tratamientos convencionales.

Rutas de suplementación de creatina para pacientes con diálisis

Las rutas de transporte de la creatina varían de acuerdo con las necesidades específicas de los pacientes y las modalidades del escenario clínico. La creatina puede administrarse por una vía oral, intraperitoneal, intravenosa o bien a través del fluido de hemodiálisis.

1) Para la suplementación de creatina

El margen específico de suplemento oral de creatina para los pacientes sometidos a diálisis sería similar al usado por los deportistas. El margen recomendado de ingesta de creatina diaria sería de una dosis de 1-20 g de creatina al día (como creatina-monohidrato u otros compuestos que contienen Cr, sales de Cr o análogos de Cr) ingeridos oralmente en forma de polvo, comprimidos, y solución acuosa o como una suspensión. El esquema de suplementación preferido permitiría unos 5-20 g de creatina o análogos de creatina al día para un periodo de carga de 7 a 14 días, seguido de una fase de mantenimiento de 2-5 g de creatina al día durante una franja de tiempo ilimitada según se necesite. La suplementación oral se puede combinar también con suplementos de creatina a través del fluido de diálisis.

2) Para la diálisis peritoneal y/o hemodiálisis

a) Adición de creatina directamente al fluido de diálisis final para la diálisis peritoneal o hemodiálisis
La novedad de la presente invención y de su configuración preferida consiste en la adición de creatina (Mr 131.13 Daltons), creatina-monohidrato, sales que contengan creatina o análogos de Cr directamente a la solución final. El margen específico, efectivo desde el punto de vista terapéutico, de las concentraciones de creatina para esta aplicación es de 0,05 mM/l a 20 mM/l de concentración final

de creatina como Cr-monohidrato o bien otros compuestos que contengan Cr, sales de Cr o bien análogos de Cr en su forma sólida (polvo) al fluido de diálisis final, inmediatamente antes de su uso, para evitar la generación de creatinina no deseada durante el almacenamiento prolongado de creatina en solución.

5 La creatina o los análogos de creatina se añaden preferiblemente en estado sólido (como polvo) inmediatamente antes de que se fabriquen las soluciones finales para la diálisis. Esto tiene la ventaja de que la creatina que no es muy estable en solución a temperatura ambiente durante periodos largos de tiempo (semanas) no se convierte en creatinina no deseada que de otra manera sería generada por una reacción química espontánea no enzimática durante el almacenamiento prolongado de la creatina en solución.

b) Adición de creatina al concentrado del fluido de diálisis final para la diálisis peritoneal o hemodiálisis

15 La novedad de la presente invención y su configuración preferida consiste en la adición de creatina ((Mr 131.13 Daltons), creatina-monohidrato, sales que contengan creatina o análogos de Cr a la solución madre de diálisis concentrada (concentrado). Para la diálisis peritoneal este concentrado que contiene creatina se diluye directamente antes de su uso. Para la hemodiálisis, la creatina presente en el concentrado se diluiría de forma continuada durante el curso de la hemodiálisis, de manera que el paciente se mantenga constantemente expuesto a una concentración totalmente fisiológica de creatina durante todo el proceso de tratamiento de diálisis. Esta concentración de creatina (en el líquido de diálisis final) se encuentra en el intervalo de 0,05 mM/l a 20 mM/l y por consiguiente en el mismo intervalo al alcanzado en el suero de los individuos que reciben una única dosis de 5-20 g de creatina como suplemento. La concentración de creatina aquí propuesta junto con la absorción de creatina durante un proceso de diálisis de 3-4 horas es suficiente para conseguir los efectos protectores en las células y las ventajas en la salud del paciente que aquí se reivindican.

20 La creatina o los análogos de creatina se añaden preferiblemente en estado sólido (como polvo) inmediatamente antes de que se fabriquen las soluciones del concentrado para la diálisis. Esto tiene la ventaja de que la creatina que no es muy estable en solución a temperatura ambiente durante periodos largos de tiempo (semanas) no se convierte en creatinina no deseada que de otra manera sería generada por una reacción química espontánea no enzimática durante el almacenamiento prolongado de la creatina en solución.

3) Para la diálisis peritoneal: Compuestos de creatina como osmolitos para la diálisis peritoneal

35 La novedad de la presente invención es que para el fluido de diálisis peritoneal se añaden concentraciones altas de creatina osmóticamente activa o de compuestos de creatina con el fin de sustituir o reemplazar la glucosa o bien otros osmolitos necesarios para la diálisis peritoneal.

40 Al añadir concentraciones altas de creatina osmóticamente activa a un proceso de diálisis peritoneal, se añaden 24-25 g de creatina, sales de creatina o análogos de creatina por litro inmediatamente a la solución de diálisis peritoneal a una temperatura de 37°C. Estas concentraciones están cerca del límite de saturación de la creatina cuya solubilidad es altamente sensible a la temperatura. De este modo, se puede disolver un máximo de compuesto de creatina activo osmóticamente y por consiguiente el contenido de glucosa en el fluido de diálisis puede reducirse de acuerdo con ello. En este entorno los compuestos de creatina actúan básicamente como osmolitos y solamente de un modo secundario son absorbidos en una proporción muy pequeña del total de creatina añadida. Dicha estrategia permite a largo plazo, mediante la reducción significativa de glucosa en el fluido de diálisis, calmar los efectos potencialmente dañinos de la exposición crónica del peritoneo y del paciente sometido a diálisis a una carga elevada de glucosa, por ejemplo, la fibrosis del peritoneo y la pérdida de funcionamiento de las membranas peritoneales y la inducción de diabetes en el paciente.

55 Para la diálisis peritoneal se ha propuesto aquí una concentración elevada de creatina, por ejemplo de 24-25 g de compuesto de creatina por litro de fluido de diálisis a 37°C (hasta aproximadamente 190 mM/l) donde la creatina actúa en primer lugar como un osmolito para reemplazar o reducir la concentración elevada de glucosa. La diferencia crucial de la diálisis peritoneal frente a la hemodiálisis es que en el primer caso, el fluido de diálisis no está en contacto directo con el sistema sanguíneo del paciente, puesto que el fluido de diálisis peritoneal está separado del sistema sanguíneo del paciente por el peritoneo que equivale a un filtro activo biológicamente equipado con sistemas de transporte y bombas de iones. Mientras que en la hemodiálisis el fluido de diálisis únicamente está separado por una membrana de difusión pasiva y metabólicamente inerte. Por lo tanto, para la diálisis peritoneal, en contraste con la hemodiálisis donde esto se debería evitar, los compuestos de creatina se pueden añadir al líquido de diálisis peritoneal en elevadas concentraciones cerca de la saturación a temperatura ambiente. La ingesta de compuesto de creatina por el peritoneo es pues un efecto secundario pero totalmente deseado, ya que el transporte de la creatina por el peritoneo no es pasivo por simple difusión como en la hemodiálisis, sino que es mediado activamente vía un transportador específico de creatina dependiente del cloruro sódico (CRT). Por consiguiente, solamente

una fracción muy pequeña del verdadero compuesto de creatina a la que el peritoneo está expuesto es absorbida por el CRT.

Y lo que es más importante es que esta absorción mediada por el CRT se rige por las necesidades fisiológicas reales y los requisitos del cuerpo del paciente que necesita creatina y por consiguiente no es posible un exceso de compuestos de creatina por diálisis peritoneal, aunque exista un exceso de creatina en el fluido. Esta nueva estrategia de poder reducir la exposición de los pacientes a niveles muy elevados de glucosa y al mismo tiempo permitir la ingesta fisiológica de compuesto de creatina, añadiendo concentraciones altas de compuestos de creatina, evita los numerosos efectos secundarios no deseados a los que se hace referencia seguidamente.

Chang y cols., Nephrol. Dial. Transplant. 17:1978-1981 (2002) nos demuestran que el tratamiento con creatina monohidrato alivia los calambres musculares asociados a la hemodiálisis (HAMC), que se ha asumido que son el resultado de las alteraciones en el metabolismo energético muscular, la hipotensión intradialítica, la ultrafiltración en exceso y/o la elevación de la creatina cinasa en suero. Con esta finalidad se seleccionaron diez pacientes con calambres musculares frecuentes durante la hemodiálisis, cinco para el grupo del suplemento de creatina y cinco para el grupo de placebo. Al grupo receptor de creatina se administraron 12 g de creatina monohidrato en 100 ml de agua por vía oral 5 minutos antes de empezar la hemodiálisis. Los autores reivindican que hubo un descenso del 60% en calambres musculares en el grupo receptor de creatina y que la creatina en suero aumentó de un 10.7 a 12.4 mg/dl en el periodo de tratamiento de cuatro semanas.

Además del número limitado de pacientes en cada grupo (cinco en cada) se podría observar también que 12 g de creatina monohidrato no son solubilizados fácilmente en un momento y que la creatina ingerida que tiene que ser absorbida por las células epiteliales intestinales tardará entre dos y cuatro horas en alcanzar niveles máximos en la corriente sanguínea. De ahí que el ritmo de administración de creatina cinco minutos antes de empezar la diálisis sea irrelevante por su presunto efecto. Los propios autores admiten que los estudios a gran escala, a mayor largo plazo son obligatorios para confirmar los efectos y la seguridad del suplemento de creatina monohidrato en calambres musculares asociados a la hemodiálisis del pequeño número de pacientes y del breve periodo de seguimiento.

La solicitud de la patente americana 2003/0013767 A1 muestra un método de uso de un compuesto de creatina para tratar específicamente la pérdida de peso asociada a las enfermedades hepáticas y renales y a este respecto informa sobre un fluido de diálisis para hemodiálisis que contiene 1,5 g de creatina/100 ml que corresponde a una concentración de 114,4 mM/l. Sin embargo, los inconvenientes de dichas concentraciones altas de creatina para la hemodiálisis son:

- 1) Durante la hemodiálisis la creatina puede precipitar o cristalizar en zonas distintas de la máquina de hemodiálisis.
- 2) Dichas concentraciones altas de creatina durante la hemodiálisis no son ni necesarias ni deseadas porque están lejos de ser fisiológicas y de hecho son dos órdenes de magnitud superior a las concentraciones de creatina en suero alcanzada postprandialmente después de una comida rica en pescado o carne o bien directamente después de un suplemento oral de creatina con 5-20 g de creatina químicamente pura.
- 3) Una sobrecarga crónica con creatina está ligada a regular la biosíntesis de creatina endógena en el cuerpo (Guerrero y Wallmann 1998), mientras que el suplemento moderado de creatina no lo consigue incluso si se administra a largo plazo tal como aquí se propone.
- 4) Una sobrecarga crónica de un paciente sometido a diálisis con creatina es una carga para el hígado si el almacenamiento de creatina se agota por un suministro de creatina en exceso
- 5) Una sobrecarga crónica con creatina conduce al agotamiento de ATP ya que la ATP celular se utilizará para la fosforilación de la creatina absorbida en los órganos objetivo para producir fosfocreatina (PCr)
- 6) Se ha demostrado que la sobrecarga de creatina influye en la señalización celular, es decir, activa la proteína cinasa activada por AMP, que responde al estrés celular y es un sensor de energía baja, con unos efectos secundarios potencialmente desconocidos, y
- 7) Se ha demostrado que una dosis oral elevada de creatina influye en los marcadores inflamatorios y en respuestas hormonales no deseadas para pacientes con diálisis.

A la vista de todo lo mencionado el objetivo de la presente invención consiste en lograr nuevos medios de calmar o evitar trastornos y/o efectos secundarios directa o indirectamente atribuidos al tratamiento de la hemodiálisis. Además, el objetivo es lograr nuevos datos médicos y nuevas composiciones médicas para el suplemento de creatina.

La presente invención se basa al menos en parte en el sorprendente e inesperado descubrimiento de que el suplemento de creatina en concentraciones muy bajas para una solución de hemodiálisis puede calmar o evitar trastornos y/o efectos secundarios directa o indirectamente atribuidos al tratamiento por hemodiálisis, en particular al

estrés mecánico, oxidativo, proapoptótico, metabólico e inmunológico de las células sanguíneas que están siendo dializadas.

5 A la vista de este descubrimiento y en un primer aspecto la presente invención aporta una nueva solución de diálisis que comprende uno o más compuestos de creatina en una concentración equivalente a 0,1 hasta 5 mM/l de creatina.

10 El término "concentración equivalente a 0,1 hasta 5 mM/l de creatina" se refiere a una concentración total de 0,1 a 5 mM/l de compuestos de creatina en la solución de diálisis.

15 El término solución de diálisis tal como se utiliza aquí es cualquier solución adecuada para el tratamiento seguro de la insuficiencia renal debido a la diálisis, incluyendo la hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración y hemodiafiltración. En la solución en la cual los solutos sanguíneos de mayor o menor tamaño se difunden durante la diálisis (normalmente 15 a 50, preferiblemente 20 a 35, más preferiblemente unas 25 kDa). Consta típicamente de sales minerales y sustancias tampón en concentraciones fisiológicamente aceptables. Adicionalmente, puede comprender nutrientes, por ejemplo, glucosa y aminoácidos, anticoagulantes como heparina, antioxidantes y otros compuestos relevantes desde el punto de vista fisiológico o médico. Naturalmente, su pH y osmolalidad son aceptables fisiológicamente.

20 El compuesto de creatina en la solución de diálisis es una creatina aceptable fisiológicamente y/o fosfocreatina, derivado, análogo y/o precursor de la misma que eventualmente elevará el nivel de creatina y fosfocreatina hasta concentraciones sanas fisiológicamente normales en la sangre del paciente sometido a diálisis.

25 De acuerdo con la presente invención los compuestos de creatina y los derivados adecuados se seleccionan entre la (fosfo)creatina, (fosfo)ciclocreatina, homociclocreatina, (fosfo)creatina monohidrato, sales de (fosfo)creatina como piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato, hidroxicitrato, aleurato, fitato, mandelato, malato, glicolato, cinamato, salicilato, hialuronato, β-hidroxiobutirato, gluconato, colina, carnitina, propionilcarnitina, coenzima Q10, adenosina, fructosa, fructosa-1,6-bisfosfato, etc. Otros ejemplos son los ésteres de creatina-adenosina, anhídridos ácidos de creatina-glutamina y piruvato de creatina. Otros derivados de creatina ascorbilo se mencionan en la WO 30 2008/137137 A1 en las reivindicaciones 1 a 11. Todavía se mencionan otros derivados de creatina en la WO 2007/133731 A2 en las reivindicaciones 1 a 11, por ejemplo, compuestos ligando de creatina, donde el ligando se elige del grupo formado por un aminoácido, una vitamina soluble en agua, preferiblemente la vitamina C o una vitamina compleja de la vitamina B seleccionada del grupo compuesto por tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, vitamina B 12, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, resveratrol, ácidos grasos omega, ácidos grasos 35 poliinsaturados, ácido linoleico, S-adenosina-metionina (SAM), L-carnitina y betaina.

40 Los precursores de la creatina conforme a la invención son el ácido guanidinoacético, ácido 3-guanidinopropiónico, guanidino benzoico y la combinación de los tres bloques básicos de la creatina, la glicina, arginina y metionina así como sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico. Para los precursores, se observa que uno o más precursores pueden ser necesarios para formar un compuesto de creatina. De ahí que para los precursores el término "en una concentración equivalente a 0,1 hasta 5 mM/l de creatina" pueda interpretarse como la cantidad de precursores necesaria para lograr 0,1 a 5 mM/l de creatina.

45 Los análogos de creatina son compuestos que carecen de la estructura de la creatina pero tienen una actividad biológica in vivo muy similar. Los análogos de creatina se mencionan en EP 1 719 510 A1 en la reivindicación 2 y en la reivindicación 7 de US 2009/0005450 A1. Habitualmente, los humanos sanos tienen una concentración en ayunas de compuestos de creatina en suero de unos 20 a 40 μM/l. Con el consumo de alimentos que contienen creatina, como pescado y carne, esta concentración aumenta de forma transitoria a 1 hasta 2 mM/l. Los eritrocitos (glóbulos rojos) y las células inmunitarias en la sangre son capaces de acumular creatina dentro de la célula a través 50 del transportador de creatina (CRT) y debido a la presencia de creatina cinasa (CK) en estas células, parte de la creatina se transforma en fosfocreatina de manera que estas células contienen aproximadamente 2/3 de fosfocreatina y 1/3 de creatina. La concentración de creatina total (fosfocreatina más creatina) en los eritrocitos es de aproximadamente 0,5 a 1 mM/l, dependiendo de la edad celular, y en los glóbulos blancos de aproximadamente 0,75 a 1,25 mM/l.

55 Mientras que las concentraciones de creatina tan elevadas como viables (limitación de la solubilidad) son buenas para el mantenimiento de la masa muscular, tal como se indica en el modelo anterior, la concentración de compuestos de creatina de la solución de hemodiálisis de la invención puede ser muy inferior a la concentración de creatina en la sangre de un ser humano sano y ser aun así fisiológicamente efectivas a la hora de proteger las 60 células sanguíneas dializadas. Este efecto es debido a la ingesta activa de creatina y de la mayoría de compuestos de creatina por las células sanguíneas. Tal como se ha mencionado antes, en condiciones fisiológicas las células sanguíneas comprenden (fosfo) creatina en una concentración unas 10 a 15 veces superior a la concentración en el suero que la rodea. De ahí que los compuestos de creatina en la solución de diálisis de la presente invención sean ingeridos activamente por las células y con ello se acumulen en las células sanguíneas aportando los efectos 65 protectores y antiapoptóticos deseados.

Por lo tanto, en una configuración preferida, la solución de diálisis de la invención comprende uno o más compuestos de creatina en una concentración equivalente a 0,1 hasta 2,0 o bien 0,1 hasta 1,0 mM/l de creatina. Adicionalmente se ha observado que el intervalo de concentración de los compuestos de creatina en la solución de diálisis de la presente invención puede tener un valor inferior, entre 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5 mM/l. Todos los valores superiores o inferiores se pueden combinar para los compuestos de creatina adecuados para una solución de diálisis de la invención y todas las opciones resultantes de dichas combinaciones se han enumerado de forma específica y en su totalidad.

Dependiendo del tipo y modo de diálisis, el grado de disfunción renal y otros parámetros de tipo fisiológico, un paciente recibe un volumen de una solución de diálisis en el intervalo de 5 a 200 litros, habitualmente de 100 a 600 litros por sesión de tratamiento, en general de 120 a 170 litros en un periodo de tiempo de unas 3 a 8 horas. Dependiendo de la duración del tratamiento y del flujo de sangre (100 a 400 ml/min) normalmente se presentan de 18 a 192 litros de sangre para la solución de diálisis.

La persona experta está totalmente capacitada para preparar, esterilizar, almacenar y utilizar las soluciones habituales de diálisis. Los principios de la hemodiálisis y los requisitos básicos para preparar las soluciones de diálisis se conocen desde los años 40. Para una discusión más detallada de la hemodiálisis y la hemofiltración se hace referencia de nuevo a Kuhlman, Walb, Luft, Nephrologie, cuarta edición, capítulo 15, 516, 2003 et seq. y al folleto de venta "Hämodialyse;Konzentrate and Lösungen für die Dialyse", Lieferprogramm, Fresenius Medical Care, 2008, ambos incorporados aquí a modo de referencia.

Una solución frecuente de diálisis comprende habitualmente los iones minerales Na-, K-, Ca-, Mg-, Cl y al menos una sustancia tampón que ajusta y regula el pH a un valor aceptable fisiológicamente, más frecuentemente en el intervalo de 7 a 7,8, preferiblemente de 7,1 a 7,5, más preferiblemente de 7,2 a 7,4.

Debido a que la diálisis reduce el contenido energético a base de carbohidratos de sangre dializada y con ello agota al paciente de energía, la mayoría de soluciones de diálisis constan de glucosa y/o alguna otra fuente de energía a base de carbohidratos. Sin embargo, en el caso de la solución de diálisis de la presente invención, el(los) compuesto(s) de creatina, en particular los compuestos de fosfocreatina pueden complementar la energía perdida. Por otro lado, probablemente todavía es beneficioso tener alguna fuente de energía de carbohidratos en la solución de diálisis de la presente invención para no desequilibrar la homeostasia de la glucólisis en las células. Además, los compuestos de creatina han demostrado que provocan unos efectos beneficiosos farmacéuticamente cuando se administran en combinación con la dextrosa (glucosa)(ver por ejemplo WO 2007/133673 A2). Finalmente pero no por eso han de ser menos, las fuentes de energía de los carbohidratos como la glucosa en la solución de diálisis de la presente invención tienen la ventaja de que permiten que las células sanguíneas se aviven, es decir, logren la fosforilación de los compuestos de creatina.

En una configuración preferida, la solución de diálisis de la invención comprende además:

- (i) Iones de Na-, K-, Ca-, Mg-, Cl-
 - (ii) Al menos una sustancia reguladora aceptable fisiológicamente, elegida preferiblemente del grupo de los bicarbonatos, lactatos y/o acetatos, y
 - (iii) Opcionalmente pero preferiblemente una fuente de carbohidratos, más preferiblemente la glucosa,
- todas de (i) a (iii) en concentraciones aceptables fisiológicamente.

En una configuración preferida adicionalmente la solución de diálisis de la presente invención puede comprender también cualquier aditivo aceptable fisiológicamente en concentraciones aceptables fisiológicamente, preferiblemente aditivos seleccionados del grupo formado por vitaminas solubles en agua, elementos traza, nutrientes, preferiblemente aminoácidos.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de creatina adecuados para ser utilizados en esta invención son cualquier compuesto de creatina y/o fosfocreatina aceptable fisiológicamente, derivados, análogos y/o precursores que eventualmente elevarán el nivel de creatina y fosfocreatina a concentraciones sanas normalmente desde el punto de vista fisiológico tanto en el cuerpo como en la sangre del paciente de diálisis.

La mayoría de los compuestos de creatina conforme a la invención contribuirán a la osmolalidad de la solución de diálisis de la invención. No hace falta decir que la osmolalidad de la solución de diálisis de la invención se debe ajustar para cumplir los límites aceptables fisiológicamente. Debido a que la concentración de los compuestos de creatina en la solución de diálisis de la presente invención es muy baja, es muy inferior a la recomendada para los efectos anticatabólicos estas concentraciones de creatina no causarán ningún problema de osmolalidad.

En una configuración específica no limitante y preferida, la solución de diálisis de la presente invención consiste esencialmente de:

- 5 a) 0,1 a 5 mmol/l de compuestos de creatina,
 b) 130 a 150, preferiblemente 135 a 145, más preferiblemente unos 138 mmol/l de iones Na,
 c) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones K,
 d) 0,5 a 3, preferiblemente 1 a 2, más preferiblemente 1 a 1,25 mmol/l de iones de Ca,
 10 e) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol de iones de Mg,
 f) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones de Cl, y que preferiblemente comprenden
 g) 0,2 a 3 g/l, preferiblemente 0,5 a 2,5 g, más preferiblemente 1 a 2 g/l de glucosa, así como
 h) 25 a 40, preferiblemente 28 a 35, más preferiblemente unos 32 mmol/l de iones de bicarbonato, y
 15 i) 1 a 5, preferiblemente 2 a 4, más preferiblemente 2 a 3 mmol/l de iones acetato, como sustancias tampón aceptables fisiológicamente, y
 j) Opcionalmente otros compuestos aceptables fisiológicamente en concentraciones aceptables fisiológicamente

20 Donde la osmolalidad teórica de la solución de diálisis es de 270 a 310, preferiblemente de 280 a 305, más preferiblemente de 285 a 300, más preferiblemente de 287 a 298, y el pH se sitúa en el intervalo de 7,1 a 7,5, preferiblemente de 7,2 a 7,4.

25 Debido a que se requieren grandes cantidades de soluciones de diálisis para los dializadores de los hospitales es frecuente producir concentrados secos y acuosos para preparar la soluciones de diálisis que se diluyen manual o automáticamente, se mezclan (sistemas de componentes múltiples), se esterilizan y se calientan a la temperatura del cuerpo. En el caso de componentes menos solubles, en particular minerales como el magnesio y el calcio, las soluciones de diálisis de pH neutro listas para el uso a menudo se fabrican y almacenan como soluciones ácidas y/o básicas y/o concentradas. En particular, las soluciones de diálisis tamponadas con bicarbonato tienden a precipitar
 30 carbonatos a un pH neutro hasta básico si se almacenan durante largos periodos de tiempo. Por lo tanto, el componente de bicarbonato se añade típicamente a la solución de diálisis del dializador únicamente poco tiempo antes de la administración de la solución de diálisis al paciente. Los concentrados comerciales estándares para las soluciones de diálisis son sistemas múltiples (mayoritariamente dos) que generalmente comprenden (i) un concentrado de bicarbonato seco o acuoso en un recipiente tal a modo de bolsa o cartucho y (ii) un concentrado mineral seco o acuoso en un recipiente como un bote que opcionalmente comprende otros componentes no
 35 minerales como la glucosa.

El término "solución de diálisis" tal como se ha utilizado aquí equivale a indicar cualquier solución de diálisis lista para el uso o bien componente de una solución de diálisis que no requiera otra dilución antes de administrarse a un paciente que lo necesite. El término "concentrado de diálisis" tal como aquí se utiliza quiere indicar cualquier
 40 componente de la solución de diálisis seca o acuosa que requiera al menos dilución acuosa y la adición opcional de otros componentes antes de pasar a ser una solución de diálisis lista para el uso adecuada para ser administrada a un paciente que lo necesite. De acuerdo con la presente invención los compuestos de creatina pueden estar presentes en (i) la solución de diálisis lista para el uso, pero también en (ii) un concentrado seco o acuoso que es parte del sistema de diálisis de múltiples componentes para preparar una solución de diálisis lista para el uso.
 45

En otro aspecto la presente invención va dirigida a un concentrado seco o acuoso que consta de (i) al menos un compuesto de creatina y (ii) iones fisiológicamente aceptables y/o al menos una sustancia tampón, donde dicho concentrado da lugar a una solución de diálisis conforme a la invención al diluirse en una solución acuosa y cuando se le añaden otras sustancias de forma opcional.
 50

La (fosfo) creatina y muchos de los compuestos que se van a utilizar en la presente invención tienen una tendencia a formar creatinina a un pH ácido y a temperaturas altas en una reacción espontánea no enzimática. De ahí que resulta una ventaja evitar la formación de creatinina manteniendo los compuestos de creatina en soluciones de diálisis y concentrados secos o acuosos de la invención a temperaturas bajas y un pH neutro o básico. Si se
 55 mantiene como solución acuosa, es preferible enfriar a 2 hasta 5°C, porque la estabilidad química de la creatina aumenta y el periodo de almacenamiento de la solución se amplía. Sin embargo, incluso en condiciones neutras y alcalinas, por ejemplo, a pH 7,0 hasta 8,5, las soluciones de diálisis y los concentrados de la invención pueden comprender compuestos de creatina sin una formación significativa de creatinina durante un intervalo de tiempo aceptable que se puede ampliar si se mantiene el almacenamiento en frío.
 60

De ahí que en una configuración preferida, la presente invención también hace referencia a un concentrado de diálisis ácido, que consta de

- 5 (i) Iones Na, K, Ca, Mg y Cl,
 (ii) Al menos un compuesto de creatina,
 (iii) Opcionalmente al menos una sustancia tampón aceptable fisiológicamente, elegida preferiblemente entre el bicarbonato, el lactato y/o el acetato
 10 (iv) Glucosa,

en concentraciones que aportan unas concentraciones aceptables desde el punto de vista fisiológico y un pH en el intervalo de 7,1 a 7,5 al diluirse y cuando se añade al menos una sustancia tampón aceptable fisiológicamente, elegida preferiblemente entre el bicarbonato, el lactato y/o el acetato.

15 Por ejemplo, los concentrados ácidos de la diálisis conforme a la invención se pueden preparar añadiendo compuestos de creatina en unas cantidades aceptables fisiológicamente a los concentrados adecuados.

La osmolalidad y el pH del concentrado ácido se tienen que ajustar dependiendo del tipo y de la cantidad de compuestos de creatina añadidos.

20 Debido a la mejor estabilidad una configuración preferida de la invención se dirige a un concentrado básico de diálisis que comprende al menos un compuesto de creatina y al menos una sustancia tampón básica aceptable fisiológicamente, elegida preferiblemente entre el bicarbonato y el lactato. Debido a la mejor estabilidad una configuración preferida de la invención se dirige a un concentrado básico de diálisis que comprende al menos un compuesto de creatina y al menos una sustancia tampón básica aceptable fisiológicamente, elegida preferiblemente entre el bicarbonato, lactato y/o acetato, básicamente libre de magnesio y calcio. Más preferiblemente, el concentrado básico de diálisis de la invención es un concentrado de bicarbonato. Los concentrados secos tienen la ventaja de que evitan el peso así como los inconvenientes químicos y biológicos que se atribuyen al agua, por ejemplo, la inestabilidad de algunos componentes en entornos acuosos, la oxidación y el crecimiento de microorganismos.

25 En una configuración más preferida la presente invención hace referencia a un concentrado de diálisis seco de la invención, básicamente exento de agua, que consiste preferiblemente en al menos un compuesto de creatina y al menos una sustancia básica tampón, que se elige preferiblemente del grupo compuesto por bicarbonato, lactato y/o acetato.

30 Preferiblemente, un concentrado de diálisis de la invención es aquel para el cual se requiere la dilución en agua en un factor de 25 a 60, preferiblemente de 30 a 50, más preferiblemente de 32 a 48, más preferiblemente de 35 a 45 en peso, con el fin de fabricar una solución de diálisis de la invención tal como se ha descrito antes.

35 En otro aspecto la presente invención hace referencia al uso de al menos un compuesto de creatina para preparar una solución de diálisis o un concentrado de diálisis de la invención. Para dicho uso los compuestos de creatina ya mencionados antes son adecuados, preferiblemente los compuestos de creatina seleccionados del grupo compuesto por compuestos de (fosfo)creatina, preferiblemente (fosfo)creatina, monohidrato de (fosfo)creatina, y sales de (fosfo)creatina, preferiblemente piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato e hidroxicitrato.

40 En un aspecto adicional la presente invención atañe a un método para preparar una solución de diálisis o un concentrado de diálisis de la invención, que comprende las etapas de mezcla de al menos (i) un compuesto de creatina e (ii) iones aceptables fisiológicamente y/o (iib) al menos una sustancia tampón aceptable fisiológicamente.

45 Preferiblemente, la invención se refiere al anterior método que da lugar a (i) un concentrado útil para preparar una solución de diálisis o (ii) una solución de diálisis, que esencialmente se compone de:

- 50 a) 0,1 a 5 mmol/l de compuesto de creatina,
 55 b) 130 a 150, preferiblemente 135 a 145, más preferiblemente unos 138 mmol/l de iones de Na,
 c) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones K,
 d) 0,5 a 3, preferiblemente 1 a 2, más preferiblemente 1 a 1,25 mmol/l de iones Ca,
 e) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones Mg,
 60 f) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones Cl, y comprende preferiblemente
 g) 0,2 a 3 g/l, preferiblemente 0,5 a 2,5 g/l, más preferiblemente 1 a 2 g/l de glucosa, así como
 h) 25 a 40, preferiblemente 28 a 35, más preferiblemente unos 32 mmol/l de iones de bicarbonato, y
 i) 1 a 5, preferiblemente 2 a 4, más preferiblemente 2 a 3 mmol/l de iones acetato, así como sustancias
 tampón aceptables fisiológicamente, y
 65 j) Opcionalmente otros compuestos aceptables fisiológicamente en concentraciones aceptables fisiológicamente,

donde la osmolalidad teórica de la solución para diálisis es de 270 a 310, preferiblemente de 280 a 305, más preferiblemente de 285 a 300, más preferiblemente de 287 a 298 y el pH del orden de 7,1 a 7,5, preferiblemente de 7,2 a 7,4.

5 En una configuración especial una solución de diálisis que consta de uno o más compuestos de creatina en una concentración equivalente a 0,002 mM/l hasta 45 mM/l, preferiblemente a 0,05 mM/l hasta 40 mM/l a 37°C se utiliza para la hemodiálisis.

10 Otras configuraciones como una solución de diálisis que comprende uno o más compuestos de creatina en una concentración equivalente a 40 mM/l hasta 200 mM/l a 37°C y se utilizará para la diálisis peritoneal, donde los compuestos de creatina actúan como osmolitos. Preferiblemente la concentración es equivalente a 115 mM/l hasta 200 mM/l a 37°C, más preferiblemente a 120 hasta 200 mM/l a 37°C.

15 Otra configuración se dirige al uso de una solución de diálisis insaturada que comprende uno o más compuestos de creatina para la diálisis peritoneal, donde los compuestos de creatina actúan como osmolitos. Dicha solución de diálisis puede comprender además uno o más osmolitos orgánicos entre las tres clases siguientes de compuestos:

- A) Polioles, preferiblemente inositol, mio-inositol o sorbitol;
- 20 B) Metilaminas, preferiblemente colina, betaina, carnitina (formas L, D y DL), n-acetil-carnitina, derivados de L-carnitina, fosforilcolina, liso-fosforilcolina o glicerofosforilcolina; y
- C) Aminoácidos.

25 Otra configuración va dirigida a una solución de diálisis que comprende uno o más compuestos de creatina en una concentración equivalente a 40 hasta 200 mM/l de creatina y una cantidad de glucosa inferior a 106 g/l, preferiblemente inferior a 62,6 g/l y más preferiblemente inferior a 37,5 g/l.

30 Finalmente, otro aspecto de la invención se dirige a un método de tratamiento que comprende la etapa de administrar una solución de diálisis conforme a la invención en un volumen fisiológicamente efectivo a un paciente que lo necesite, por ejemplo, para la detoxificación de la sangre. Otro aspecto de la invención se dirige a un método para tratar un paciente con disfunción renal, comprendiendo dicho método

- a) La administración oral de un compuesto de creatina en una primera etapa, y
- b) La diálisis con un compuesto de creatina en una segunda etapa.

35 Por "tratar" se entiende el interrumpir, hacer más lento o bien parar el avance así como impedir el inicio de una enfermedad o estado asociado a una disfunción renal y/o a un tratamiento de diálisis y tratar no precisa necesariamente la eliminación completa de todos los síntomas y signos de la enfermedad. "Prevenir" pretende incluir la profilaxis de una enfermedad o estado, donde la profilaxis se entiende como un grado de inhibición del tiempo de inicio o de la gravedad de los signos o síntomas de la enfermedad o condición, lo que incluye pero no se limita a la prevención completa de la enfermedad o del estado.

Este y otros objetivos de la presente invención así como características adicionales de la invención se deducirán de la descripción detallada que aquí se indica.

45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos científicos y técnicos que aquí se utilizan tienen el mismo significado de acuerdo con el criterio de un experto en la materia.

50 Los métodos y materiales preferidos se han descrito a continuación, aunque se pueden usar en la práctica métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí. El ejemplo siguiente sirve para ilustrar además la presente invención y no pretende limitar su alcance de ningún modo.

Ejemplo 1

55 Para un entorno clínico, se pueden añadir 0,1 a 30 g de creatina (p.m. 131,13 g/mol) a un concentrado de diálisis de unos 4,7 litros (que se utiliza normalmente para un tratamiento de diálisis por paciente al día en una máquina de diálisis) para tener una concentración final de compuesto de creatina de 0,16 a 48 mM/l en un fluido de diálisis concentrado o solución madre. Para la creatina la concentración de 6,4 g por litro de concentrado de diálisis corresponde a la solubilidad máxima de creatina en agua a un pH neutro a una temperatura de unos 5°C. Una concentración superior de creatina no es viable si el concentrado de diálisis se tiene que enfriar para fines de estabilidad sin el riesgo de precipitación.

60 Con una velocidad de flujo de diálisis típica de 800 ml/min durante un periodo de 4 horas – lo que equivale a una dilución del fluido de diálisis concentrado anterior durante el proceso de diálisis hasta un volumen final de 192 litros del fluido de diálisis real (que corresponde a un factor de dilución de la solución madre de diálisis de unas 40 veces) – las concentraciones efectivas de creatina en la solución final de diálisis serán de 0,004 a 1,2 mM/l.

Debido a que la proteína de transporte de la creatina (CrT) en la membrana de plasma tiene una afinidad muy elevada a la creatina con un K_M de aproximadamente 25 a 30 micromolar, las concentraciones mencionadas de creatina en la solución final de diálisis (0,004-1,2 mM/l) están en el intervalo o algo por encima del K_M del transportador de creatina, lo que permite la ingesta efectiva de los compuestos de creatina por las células sanguíneas de la solución final de diálisis.

Normalmente, se utilizan 20 a 30 g de creatina que se añaden a 4,7 litros de concentrado de diálisis para obtener una concentración de creatina de 32mM-48 mM/l de concentración madre, diluyéndose en la solución final de diálisis a 0,8-1,2 mM/l. Debido a que la sangre del paciente está continuamente en contacto con estas concentraciones de creatina durante todo el tratamiento, y debido a que el CrT es eficiente en el transporte de creatina a las células, las células se cargan de creatina.

Las concentraciones antes mencionadas de creatina en la solución de diálisis final de aproximadamente 1mM son considerablemente inferiores a las propuestas por documentos anteriores que presentan suplementos de creatina para pacientes sometidos a diálisis con el fin de mantener y crear masa muscular, pero son muy efectivas para la protección celular. Durante el proceso de diálisis que utiliza la solución de diálisis de la invención con concentraciones de creatina muy bajas el paciente se encuentra expuesto eventualmente a toda la creatina inicialmente añadida al fluido de diálisis concentrado. Las concentraciones resultantes de creatina son fisiológicas, es decir, dichas concentraciones de creatina aparecen postprandialmente en el suero de un ser humano después de una buena comida de carne o pescado. Las concentraciones de creatina en la solución de diálisis no exhiben efectos secundarios y no conducen a una peor regulación no deseada y poco sana de la síntesis endógena de creatina en el paciente.

Ejemplo 2

A modo de ejemplo práctico preferido en relación al suplemento oral de creatina en pacientes con diálisis, éstos ingerirían creatina, Cr-monohidrato o bien compuestos que contienen Cr, por ejemplo, sales o análogos de Cr. Estos compuestos de creatina se tomarían oralmente en forma de comprimidos o polvo, o como solución acuosa o en suspensión. El esquema de suplementación preferido permite 1-20 g de creatina o compuestos de creatina al día durante un periodo de carga de 7-14 días, seguido de una fase de mantenimiento de 2-5g de creatina al día durante un tiempo ilimitado tanto como sea necesario.

Además de este suplemento oral la creatina se administraba al paciente por diálisis en una concentración de 2 mM/l.

Ejemplo 3

A modo de ejemplo práctico preferido en un entorno de hemodiálisis clínica, se añaden 1-30 g de creatina al concentrado de hemodiálisis de 5 litros (normalmente usado para un tratamiento de hemodiálisis por paciente al día, en una máquina de hemodiálisis comercial) para obtener una concentración final de creatina de 0,08-45 mM/l en el concentrado de diálisis.

Con una velocidad de flujo de diálisis típica de 800 ml/min durante un periodo de 4 horas, lo que significa una dilución del fluido de diálisis concentrado durante el proceso de diálisis de hasta un volumen final de 190 litros del fluido de diálisis real (que corresponde a un factor de dilución del concentrado de diálisis de aproximadamente 40 veces), las concentraciones efectivas de creatina en la solución de diálisis final administrada al paciente serán entre 0,002 y 1,125 mM/l.

Puesto que la proteína de transporte de la creatina (CrT) en la membrana de plasma tiene una afinidad muy alta hacia la creatina con un K_M de unos 25-30 micro molar (Straumann y cols. 2006), las últimas concentraciones de creatina en el líquido final de diálisis (0,004-1,125 mM/l) están totalmente en el intervalo o bien algo por encima del K_M del transportador de creatina, por lo que se garantiza la infesta eficiente de creatina por parte de las células del líquido final de diálisis.

Normalmente, 20-30 g de creatina añadidos a 5 litros de concentrado de diálisis se utilizan para obtener una concentración de creatina de 30 mM/l-45 mM/l. Luego esto se diluye en el fluido de diálisis final a 0,75-1,125 mM/l. Puesto que la sangre del paciente continúa viendo estas concentraciones de creatina durante todo el tratamiento, y puesto que la CrT es eficiente en el transporte de la creatina a las células, las células tienen la oportunidad de cargarse en su totalidad con creatina durante las 3-4 horas de cada sesión de diálisis. Por consiguiente, el intervalo de concentración de creatina en el fluido final de diálisis que aquí se propone corresponde a las concentraciones postprandiales fisiológicas de creatina que se alcanzan en la ingesta oral de una dosis única de 5-20g de creatina directamente o alternativamente al consumir una comida rica en pescado y carne fresca. La ingesta de creatina del líquido de diálisis durante el periodo de hemodiálisis de 3-4 horas es suficiente para permitir la ingesta óptima de creatina en el cuerpo, la carga de los órganos pertinentes y de las células con creatina y el logro de los efectos fisiológicos beneficiosos, lo que incluye la protección celular, tal como se ha indicado antes. Dichas concentraciones de creatina, que aquí se proponen, no tienen efectos secundarios y no conducirán a empeorar la regulación de la síntesis de creatina endógena en el cuerpo.

La concentración de creatina en el líquido final de hemodiálisis de aproximadamente 1mM (ver antes) tal como aquí se propone es notablemente inferior en comparación a la propuesta por la solicitud de la patente americana 2003/0013767 A1 por Bessman, pero es sin duda suficiente para permitir los efectos de protección celular indicados y antes descritos. En nuestro caso el paciente está expuesto a la cantidad total de creatina que se ha añadido al líquido de diálisis concentrado (1-30g) durante todo el proceso de diálisis. Tras la dilución (ver antes) dichas concentraciones de creatina son absolutamente fisiológicas (aprox. 1-2 mM/l), por ejemplo dicha concentración de creatina aparece postprandial en el suero de un humano después de una buena comida de carne o pescado o después de una dosis única de suplemento de creatina con 5-20 g de creatina administrados por vía oral. Los valores en la solicitud patente de Bessmann US2003/0013767 A1 (15 g de creatina por litro de fluido final de diálisis son muy superiores si se comparan con los propuestos aquí de 20-30 g de creatina diluida en aprox. 200 litros de fluido de diálisis final igual a 0,1-0,15 g de creatina por litro). Las concentraciones de creatina conocidas en el modelo anterior son altamente nada fisiológicas para un fluido de hemodiálisis y probablemente ejercen una presión altamente osmótica y un estrés metabólico en las células. Además, como un efecto no favorable y no deseado, la exposición del organismo a dichas concentraciones tan altas de creatina puede reducir la síntesis de creatina endógena en el cuerpo, menores niveles de ATP celular para la producción de fosfocreatina y activar AMPK, la influencia hormonal y los parámetros inflamatorios en el cuerpo de los pacientes sometidos a diálisis. Este no es el caso para las concentraciones de creatina inferiores propuestas aquí que se utilizarán para la hemodiálisis. Finalmente, las concentraciones altas de creatina propuestas en la solicitud US2003/0013767 A1 son imposibles técnicamente desde el punto de vista práctico, debido a la ligeramente baja solubilidad de la creatina en agua y a la gran dependencia de la temperatura de la solubilidad de la creatina. Es un riesgo alto que en las condiciones de alta concentración propuestas por la solicitud de patente de Bessman US2003/0013767 A1 de 15 g de creatina por litro de fluido, que equivalen al límite de solubilidad de una solución de creatina a 25°C, la creatina precipite en el fluido de diálisis con todas las consecuencias desfavorables para la puesta en práctica del proceso de diálisis.

Ejemplo 4

A modo de ejemplo práctico preferido para una diálisis peritoneal ambulatoria crónica (DPAC) o bien una diálisis peritoneal automatizada (DPA), se añaden 20-24 g de creatina por litro de líquido de diálisis peritoneal a 37°C, lo que corresponde a una concentración de 150-190 mM/l de creatina. Estas concentraciones de creatina están todavía por debajo del límite de solubilidad a la temperatura respectiva y no pueden provocar ningún tipo de precipitación. Al mismo tiempo, estas concentraciones de creatina son suficientemente elevadas como para ser consideradas osmóticamente relevantes. Por lo tanto, la concentración de glucosa en el fluido de diálisis peritoneal estándar se puede reducir. Usando compuestos de creatina, por ejemplo sales de creatina y análogos que son más solubles en agua, la concentración de compuestos de creatina puede ajustarse y por tanto todavía se puede sustituir más glucosa.

Lo normal y preferible es añadir 20-24 g de creatina por litro de fluido de diálisis peritoneal a 37°C, lo que conduce a una concentración final de creatina de 150-190 mM/l a 37°C. Usando esta estrategia, la cantidad de glucosa en la solución de diálisis peritoneal de distinta concentración, por ejemplo, que contiene 37,5 g/l, 62,6 g/l o 106g/l se puede reducir al añadir los mencionados 24g de creatina /l hasta 13,5 g/l, 38,6 g/l o 82g/l, respectivamente. Esto reduce significativamente la carga de glucosa en el peritoneo con sus consecuencias negativas, tal como se ha indicado antes. De hecho, como en la DPA y en la DPAC unos 2-3 litros de fluido de diálisis peritoneal son intercambiados 4-5 veces durante una única sesión de diálisis, el efecto total de ahorro de la glucosa, es decir, la menor exposición del peritoneo de los pacientes a altas dosis de glucosa es 4-5 veces superior en términos absolutos, por ejemplo, 5x24 g o 120 g de glucosa, pueden ser sustituidos por creatina en una única sesión de diálisis.

Alternativamente, para la diálisis peritoneal, si un alto nivel de glucosa no supone ningún problema, una cantidad total de creatina entre 5 y 20 máximo se añadirá directamente al líquido de diálisis final, lo que representa una exposición similar de creatina alcanzada mediante un suplemento oral de creatina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución para diálisis, que comprende uno o más compuestos de creatina seleccionados de los grupos formados por:
- 10 (i) Compuestos de (fosfo)creatina, elegidos entre la (fosfo)creatina, la (fosfo)creatina monohidrato, la fosfociclocreatina y la homociclocreatina,
- (ii) Derivados de (fosfo)creatina, elegidos entre las sales de (fosfo)creatina, más preferiblemente sales de piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato, hidroxicitrato, aleurato, fitato, mandelato, malato, glicolato, cinamato, salicilato, hialuronato, β -hidroxibutirato, gluconato, colina, carnitina, propionilcarnitina, coenzima Q10, adenosina, fructosa, fructosa-1,6-bisfosfato, ésteres de creatina-adenosina, anhídridos ácidos de creatina-glutamina y piruvato de creatina,
- 15 (iii) Precursores de creatina, elegidos entre el ácido guanidinoacético, ácido 3-guanidinopropiónico, guanidino benzoico y la combinación de glicina, arginina y metionina así como sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico,
- que se caracteriza por que uno o más compuestos de creatina están presentes en una concentración equivalente a 0,1 hasta 5 mM/l de creatina.
- 20 2. Solución para diálisis conforme a la reivindicación 1, que además comprende:
- (i) Iones de Na, K, Ca, Mg y Cl,
- (ii) Al menos una sustancia tampón fisiológicamente aceptable, que se elige preferiblemente entre las sales de bicarbonato, lactato y/o acetato, y
- 25 (iii) Opcionalmente pero preferiblemente una fuente de carbohidrato, más preferiblemente glucosa, de la (i) a la (iii) en todas las concentraciones aceptables fisiológicamente.
- 30 3. Solución para diálisis conforme a la reivindicación 1 o 2, que además comprende un aditivo aceptable fisiológicamente en concentraciones aceptables fisiológicamente, preferiblemente aditivos seleccionados del grupo formado por vitaminas solubles en agua, elementos traza, nutrientes, preferiblemente aminoácidos.
4. Solución para diálisis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que consiste esencialmente de:
- 35 a) 0,1 a 5 mmol/l de compuesto de creatina,
- b) 130 a 150, preferiblemente 135 a 145, más preferiblemente unos 138 mmol/l de iones de Na,
- c) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones K,
- d) 0,5 a 3, preferiblemente 1 a 2, más preferiblemente 1 a 1,25 mmol/l de iones Ca,
- e) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones Mg,
- 40 f) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones Cl, y comprende preferiblemente
- g) 0,2 a 3 g/l, preferiblemente 0,5 a 2,5 g/l, más preferiblemente 1 a 2 g/l de glucosa, así como
- h) 25 a 40, preferiblemente 28 a 35, más preferiblemente unos 32 mmol/l de iones de bicarbonato, y
- i) 1 a 5, preferiblemente 2 a 4, más preferiblemente 2 a 3 mmol/l de iones acetato, así como sustancias tampón aceptables fisiológicamente, y
- 45 j) Opcionalmente otros compuestos aceptables fisiológicamente en concentraciones aceptables fisiológicamente,
- donde la osmolalidad teórica de la solución para diálisis es de 270 a 310, preferiblemente de 280 a 305, más preferiblemente de 285 a 300, más preferiblemente de 287 a 298 y el pH del orden de 7,1 a 7,5, preferiblemente de 7,2 a 7,4.
- 50 5. Uso de un concentrado ácido para diálisis para fabricar una solución para diálisis conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 por dilución acuosa, comprendiendo el concentrado ácido para diálisis
- 55 (i) Al menos un compuesto de creatina conforme a la reivindicación 1;
- (ii) Iones de Na, K, Ca, Mg y Cl,
- (iii) Opcionalmente al menos una sustancia tampón aceptable fisiológicamente, que se elige preferiblemente entre el bicarbonato, el lactato y/o el acetato; y
- (iv) Glucosa,
- 60 en concentraciones que dan lugar a concentraciones aceptables fisiológicamente y a un pH del orden de 7,1 a 7,5 al diluir y añadir al menos una sustancia tampón básica aceptable fisiológicamente, que se elige preferiblemente entre el bicarbonato, lactato y/o acetato.

6. Uso de un concentrado básico para diálisis para fabricar una solución para diálisis conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 mediante la dilución acuosa, donde el concentrado básico para diálisis consta de
- 5 (i) Al menos un compuesto de creatina conforme a la reivindicación 1; y
(ii) Al menos una sustancia tampón básica aceptable fisiológicamente, que se elige preferiblemente entre el bicarbonato, lactato y/o acetato y esencialmente libre de magnesio y calcio.
- 10 7. Uso de un concentrado para diálisis conforme a la reivindicación 5 o 6, estando dicho concentrado para diálisis esencialmente libre de agua.
8. Uso de al menos un compuesto de creatina conforme a la reivindicación 1 para preparar una solución para diálisis conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 9. Uso conforme a la reivindicación 8, donde los compuestos de creatina se eligen del grupo formado por compuestos de (fosfo) creatina, preferiblemente (fosfo) creatina, (fosfo) creatina monohidrato, y sales de (fosfo) creatina, preferiblemente piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato e hidroxicitrato.
- 20 10. Solución para diálisis conforme a la reivindicación 1 para utilizar en un método de hemodiálisis.
11. Método para preparar una solución para diálisis conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende las etapas de mezcla de al menos (i) un compuesto de creatina y (ia) iones aceptables fisiológicamente y/o (iib) al menos una sustancia tampón.
- 25 12. El método de la reivindicación 11 que da lugar a (i) un concentrado útil para preparar una solución para diálisis o bien (ii) una solución para diálisis, de forma que dicha solución para diálisis consta esencialmente de :
- 30 a) 0,1 a 5 mmol/l de compuestos de creatina,
b) 130 a 150, preferiblemente 135 a 145, más preferiblemente unos 138 mmol/l de iones de Na,
c) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones K,
d) 0,5 a 3, preferiblemente 1 a 2, más preferiblemente 1 a 1,25 mmol/l de iones Ca,
e) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones Mg,
f) 0 a 10, preferiblemente 1 a 6, más preferiblemente 1 a 4 mmol/l de iones Cl, y preferiblemente comprende
35 g) 0,2 a 3 g/l, preferiblemente 0,5 a 2,5 g/l, más preferiblemente 1 a 2 g/l de glucosa, así como
h) 25 a 40, preferiblemente 28 a 35, más preferiblemente alrededor de 32 mmol/l de iones de bicarbonato, y
i) 1 a 5, preferiblemente 2 a 4, más preferiblemente 2 a 3 mmol/l de iones acetato, como sustancias tampón aceptables fisiológicamente y
40 j) Opcionalmente otros compuestos aceptables fisiológicamente en concentraciones aceptables fisiológicamente,
- donde la osmolalidad teórica de la solución para diálisis es de 270 a 310, preferiblemente de 280 a 305, más preferiblemente de 285 a 300, más preferiblemente de 287 a 298 y el pH del orden de 7,1 a 7,5, preferiblemente de 7,2 a 7,4.
- 45 13. Solución para diálisis de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para utilizar en el tratamiento de la disfunción renal, preferiblemente para la detoxificación sanguínea, donde la solución para diálisis se tiene que administrar en un volumen eficaz desde el punto de vista fisiológico, a un paciente que lo necesite.
- 50 14. Solución para diálisis que se utiliza conforme a la reivindicación 13, donde la diálisis con el compuesto de creatina se hace efectiva después de haber administrado oralmente un compuesto de creatina.
15. Solución para diálisis conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4 para utilizar en la prevención de la anemia.
- 55 16. Solución para diálisis conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para utilizar en el tratamiento de la fatiga.