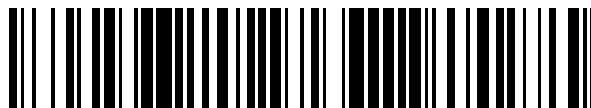


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 717**

21 Número de solicitud: 201631021

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 35/14** (2015.01)

12

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**26.07.2016**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**29.01.2018**

71 Solicitantes:

**OLLER DUQUE, Lara (100.0%)**  
**C/ Cedros 81 bajo D**  
**28029 MADRID ES**

72 Inventor/es:

**ARYEH , Shander y**  
**OLLER DUQUE, Lara**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

54 Título: **Solución acuosa cristaloide isotónica**

57 Resumen:

Solución acuosa cristaloide isotónica entre las que contienen  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  y uso de la misma como vasodilatador.

ES 2 651 717 A1



## DESCRIPCIÓN

Solución acuosa cristaloides isotónica

5 La presente invención se refiere a una solución acuosa cristaloides isotónica.

### Antecedentes de la invención

10 El shock hemorrágico es una causa muy importante de mortalidad, la administración de soluciones cristaloides pueden reducir la severidad y la duración del shock.

Son conocidas diferentes composiciones que pueden ser utilizadas en los casos de pérdidas de sangre como sustituyente de la misma.

15 Por ejemplo el documento de Dubick M.A. et al, "*Hypotensive resuscitation of casualties in the far forward combat environment: effects of select crystalloids and colloids on signal transduction mediators in a swine model of severe hemorrhage*" publicado en Selected topics in electronic and systems (2006); Vol. 42: 394-400, describe tres soluciones, una de ellas coloide, Hextend, otra HBOC (hemoglobin-based oxygen carriers), polyHeme y otra, 20 cristaloides. Estas soluciones no contienen en su composición iones nitratos.

En el documento de Ozkän et al "*Comparison of the effect of hypertonic saline and crystalloid infusions on haemodynamic parameters during haemorrhagic shock in dogs*" publicado en The Journal of International Medical Research, 2001, vol. 29:508-515, se 25 describe un ensayo comparativo sobre la eficacia de dos soluciones cristaloides en la recuperación de perros sometidos a shock hemorrágico. Los cristaloides comparados son, por un lado una solución Ringer lactato, como tratamiento estándar y por otro lado, una solución salina hipertónica que consiste en una solución salina al 7,5% de cloruro sódico. Ninguna de las soluciones descritas contiene iones nitrato.

30

Sería interesante desarrollar una nueva solución acuosa que consiga mejores resultados que las soluciones ya conocidas.

### Descripción de la invención

35

La presente invención describe una solución acuosa cristaloides isotónica con presencia de



iones nitratos o iones nitrito o mezcla de ellos.

En la presente descripción “solución acuosa cristaloides” se refiere a una disolución de solutos iónicos que se emplea para reponer líquidos, principalmente sangre, que no presenta presión coloidosmótica per se.

Cuando en la presente invención se habla de soluciones isotónicas se refiere a soluciones donde la osmolaridad en dicha solución es similar a la del líquido extracelular del cuerpo, preferentemente sangre, y no altera el volumen de las células sanguíneas.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una solución acuosa cristaloides isotónica que comprenden iones  $\text{Na}^+$  en un rango comprendido entre 50 y 200 mmol/L, iones  $\text{K}^+$  en un rango comprendido entre 0,1 y 10 mmol/L, iones  $\text{Cl}^-$  en un rango comprendido entre 50 y 200 mmol/L que presenta iones nitrato o iones nitrito o mezcla de ellos en un rango comprendido entre 0,0001mmol/l y 1mmol/L.

La solución de la presente invención no altera el equilibrio osmótico de las células.

Una ventaja de la presencia de los iones nitratos o iones nitritos o mezcla de ellos, es que cuando la solución es perfundida a un mamífero, estos iones se degradan parcialmente a óxido nítrico, lo que produce un efecto de vasodilatación a nivel capilar que permite una mejor perfusión y oxigenación de los tejidos. Por ejemplo esto puede ser muy útil en la recuperación de los sujetos que están sufriendo un shock hemorrágico.

La sangre ha sido el fluido utilizado tradicionalmente para tratar aquellos pacientes que han sufrido una pérdida masiva de la misma con repercusión en la microcirculación y disfunción metabólica secundaria, pero presenta riesgos y no siempre es eficaz. La solución de la invención, permite restaurar la microcirculación gracias a la presencia de nitratos o nitritos que tras su infusión en la circulación sistémica se convierten en óxido nítrico (NO), gracias a la vía nitrato-nitrito-óxido nítrico como se expone en múltiples artículos de divulgación científica tales como el documento de Sruti Shiva “Nitrite: A physiological store of nitric oxide and modulator of mitochondrial function” publicado en Redox Biology 1 (2013) 40 -44 o el artículo de Eddie Weitzberg et al. Titulado “Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway. Implications for Anesthesiology and Intensive Care” publicado en Anesthesiology 2010; 113:1460-75. La generación de óxido nítrico en un contexto de disfunción capilar, permite restaurar los capilares colapsados, preservar la perfusión y por ende, la oxigenación de los tejidos.



Por lo tanto, la solución de la presente invención es capaz de generar óxido nítrico, restaurar la microcirculación sin deterioro sobre la macrocirculación, ni efectos tóxicos.

5 Un segundo aspecto de la invención se refiere a la solución de la invención para su uso como medicamento.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a la solución de la invención para su uso como vasodilator.

10 La solución descrita en la presente invención es preferentemente útil en casos de shock hemorrágico o hemodilución normovolémica aguda.

Por lo tanto otro aspecto de la presente invención es la solución de la invención para su uso en el tratamiento de shock hemorrágico o en la hemodilución normovolémica aguda.

15 Por último, otro aspecto de la invención es la solución de la invención para su uso como fluido de reposición intravenosa.

#### **Descripción de una realización preferida**

20 En una materialización preferente del primer aspecto de la invención la solución comprende además  $Mg^{2+}$  en un rango comprendido entre 5 y 20 mmol/L.

25 En una segunda materialización preferente del primer aspecto de la invención la solución comprende iones  $Ca^{2+}$  en un rango comprendido entre 1 y 10 mmol/L.

En una tercera materialización preferente del primer aspecto de la invención los iones nitrato o iones nitrito o mezclas de ellos está comprendido en un rango entre 0,0001 mmol/L y 0,06 mmol/L. Más preferentemente entre 0,001 mmol/L y 0,06mmol/L.

30 De manera preferente el pH de la solución está entre 5 y 10. Más preferentemente entre 7 y 9. En una materialización particular el pH de la solución de la invención es de 8,2. En una materialización particular la solución de la invención presenta un coeficiente de solubilidad de 0,006ml  $O_2$ /mmHg  $pO_2$  en un dl de plasma a 36°C.

35 En una materialización más preferente la solución acuosa de la invención presenta metales



seleccionados entre: Li, Be, B, Al, Si, P, Sc, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Br, Rb, Sr, Y, Zr, Mo, Pd, Ag, Sn, Sb, I, Cs, Ba, Ce, Au, Tl, Pb, Bi, Th y U.

### Ejemplos

5

En los ejemplos se utilizó la solución de la invención, Plasmalyte y sangre completa fresca (menos de 20 días de almacenaje). A continuación se muestra las composiciones de las soluciones utilizadas.

10 La Tabla 1 muestra la composición de la solución de la invención utilizada en los ensayos.

	mmol/L
Na <sup>+</sup>	128,51
K <sup>+</sup>	2,7
Mg <sup>2+</sup>	12,32
Ca <sup>2+</sup>	3,082
Cl <sup>-</sup>	164
SO <sub>4</sub> <sup>-2</sup>	6,47
HCO <sup>3-</sup>	0,836
NO <sup>3-</sup>	<0,0484

La Tabla 2 muestra la composición de la solución de Plasmalyte utilizada en los ejemplos (datos extraídos de Lira et al. Ann Intensive Care, 2014).

15

	mmol/L
Na <sup>+</sup>	140
K <sup>+</sup>	5
Mg <sup>2+</sup>	1,5
Cl <sup>-</sup>	98
Acetato	27
Gluconato	23
Osmolalidad	294

Los ejemplos se realizaron con cerdos. Todos los animales son del mismo cruce genético, todas hembras y en un rango de peso concreto. El protocolo consiste en la extracción de entre el 40-60% de la volemia estimada según cálculos (volemia es como promedio el 7%



del peso) para llevarlos a un ácido láctico superior a 5 mmol/L que se correlaciona con una deuda tisular de oxígeno de 75,2 mL/kg o superior según Rixen et al en su artículo “A pig hemorrhagic shock model: oxygen debt and metabolic acidemia as indicators of severity”.

Dado que la volemia circulante de cada animal va desde 55ml/kg a 74 ml/kg y el volumen de extracción no es tan determinante como la rapidez en que se extrae y la tolerancia del animal a la hipoxia, nos marcamos como objetivo llegar a un grado de deuda tisular de oxígeno arriba indicado. Luego se realizó una reposición volémica con la solución de la invención (se infundió tres veces el volumen de sangre extraído (ratio 3:1), y se midió el lavado de láctico en los minutos posteriores a la reposición (T0 = justo tras la reposición, T15 = 15 minutos tras la reposición, T30 = 30 minutos tras la reposición, T1h = una hora tras la reposición, T2h = dos horas tras la reposición) y se analizó la microcirculación intestinal con un micro scan prestando especial atención a la proporción de capilares perfundidos expresada en porcentaje (small PPV: proportion of perfused small vessels, en castellano proporción de capilares perfundidos %).

Durante el shock se objetivó una caída de la PPV y unos 60 minutos tras la reposición se objetivó una PPV del 100% en todas las áreas medidas, demostrando la capacidad que tiene la solución de la invención para abrir aquellos capilares colapsados durante el shock hemorrágico y hacerlo de forma homogénea.

Asimismo, este análisis cuantitativo de la microcirculación se acompañó de un lavado eficiente de ácido láctico que es la expresión clínica de lo que objetivó en la microcirculación.

Niveles de láctico de hasta 10 descienden hasta 4 mmol/L en dos horas y en poco tiempo más, se tuvo el ácido láctico en el rango de la normalidad. A las 24h, 48h y 72h el animal está en pie, comiendo, eliminando heces y orinando, con buena oxigenación y ventilación, con un láctico inferior o igual al basal en todas las mediciones y iones en rango.

Se añadió un grupo control negativo con uno de los cristaloides que se usa habitualmente en la práctica, Plasmalyte®. Una solución isotónica y balanceada. Se llevó al animal a un Láctico superior a 5 mmol/L como el protocolo establecido y a posteriori se procedió a la perfusión de Plasmalyte (ratio 3:1). El ácido láctico se mantuvo elevado durante las 2h de observación y a las 3h aún seguía en 6 mmol/L.

Este resultado ya muestra una clara diferencia respecto a la solución de la presente



invención.

A nivel de la microcirculación había áreas con 17% de PPV explicando por qué los niveles de láctico no descendían como se observó con la solución de la presente invención. A las 5 24h el animal estaba en pie, con poco apetito y marcada debilidad. Llamó la atención un estridor inspiratorio, con dificultad respiratoria y tiraje abdominal. En la auscultación había una marcada hipofonesis bilateral. En la gasometría arterial la saturación de oxígeno por la hemoglobina era del 89% y la pO<sub>2</sub> de 60 mmHg con un flujo de oxígeno de 5 litros. Todo ello pareció indicar que el animal estaba sufriendo un edema agudo de pulmón. Tras 10 sacrificar el animal, se extrajeron muestras de distintos órganos; a nivel intestinal se objetivó edema de asa no siendo así en el grupo de la solución de la presente invención y en el grupo de sangre completa. La superioridad de la solución de la presente invención con respecto al Plasmalyte® es clara. El ácido láctico a las 24h se mantuvo por encima del láctico basal siendo un claro indicador de que la restauración de la microcirculación no se 15 consiguió.

Se comparó la solución de la presente invención con la transfusión de sangre completa fresca (menos de 20 días almacenada a 5°C) aplicando un ratio 1:1 que sería el tratamiento ideal para estos casos de shock hemorrágico. Los resultados fueron similares en cuanto al 20 análisis de la microcirculación y el lavado de ácido láctico. Durante el shock hemorrágico la PPV descendió y tras la resucitación con sangre llegamos a una PPV del 100% no siendo así en todas las áreas medidas, en algunas persistía una PPV del 50% a la hora siendo normal a las 2h. El láctico superó los 5 mmol/L y también regresó a la normalidad en poco más de dos horas. El animal tenía buen aspecto a las 24h, los datos de oxigenación y 25 ventilación eran adecuados, estaba comiendo, eliminando heces, orinando y con buena dinámica respiratoria.

Llama la atención la no inferioridad del nuevo cristaloide respecto a la sangre completa fresca en lo referente a la microcirculación. Los resultados no han sido casos aislados, sino 30 que se han repetido sucesivamente en todos y cada uno de los animales incluidos en el ensayo.



La Tabla 3 muestra los resultados en un animal tratado con la solución de la invención. Animal de 32 kg con una volemia estimada de 2.200 mL. Se le extrae el 40% de la volemia superando el umbral de un láctico de mmol/L.

5

	Basal	Extracc ión del 25%	Extracc ión del 40%	Shock	T0	T15	T30 FiO <sub>2</sub> 0,6	T1h FiO <sub>2</sub> 0,8	T1h FiO <sub>2</sub> 1
TAM	72	52	34	33	59	55	50	55	50
FC/ritmo	83 RS	172 RS	194	220	147	142	150	140	150
SpO <sub>2</sub>	100	100	100	No capta	100	100	100	100	100
EtCO <sub>2</sub>	33	30	26	24	35	35	33	32	30
FiO <sub>2</sub> /PEEP	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,6/5	0,8/5	1/5
pH	7,49	7,37	7,28	7,179	7,23	7,29	7,35	7,34	7,38
EB	3	3,1	-1,2	-11,4	-8,7	-7,9	-5,5	-3,7	-4,8
HCO <sub>3</sub>	26,3	26,2	21,6	16,4	18,4	19	17	21,5	20,6
pCO <sub>2</sub> A/V	33,4/3 9,8		/54	23,8/	40,6/4 7,9	38/46, 9	35,4/4 3,9	36/42, 7	34,1/4 3,7
pO <sub>2</sub>	191			206	215	360	368	520	550
Na/K	137/4	135/4,7	131/5,6	129/5, 5	134/4	133/4, 3	133/4, 4	136/4, 4	133/5, 1
Ca <sup>2+</sup> /Cl	1,36	1,39/99	1,38/95	1,31/1 00	1,63/1 12	1,60/1 12	1,54/1 12	1,55/1 13	1,50/1 11
Hb/Hto	9,5	11,9	12,4	12,2	5,7	5,8	5,3	4,4	5,8
Lac	2,5	2,9	5,7	6,6	4,1	3,5	3,1	2,4	1,5
SatvcO <sub>2</sub> OER	79,5	64,5	12,2	12%	67,7	66,6 %	74,8%	80,6 %	53,6%
PVC	5	3	4	4	7	5	6	6	6
MetHb	1,6%	1,7%	3,4%	1,3%	2,4%	2,9	2,5%		1%
Cl	9,1	3,5	3,5	3	8	8,7	6,5	7,6	4,5
VVS%	11%	18%	26%	24%	27%	24%	26%	24	24%
RVS <sub>i</sub>	554	1262	727	784	473	442	553	456	704
VSi	108	20	18	19	55	55	43	53	30



T <sup>a</sup>	35,4	35,4	35,2	35,1	35	35	35	34,7	34,5
PPV intestino (%)	100	100	100	70	100	100	100	100	100
rSO <sub>2</sub> cerebro/mú sculo esquelético	56/54	56/50	54/47	51/38	59/55	59/56	59/56	61/58	60/56
Diuresis									300cc

TAM: tensión arterial media

FC: frecuencia cardiaca

SpO<sub>2</sub>: saturación periférica de oxígeno

5 EtCO<sub>2</sub>: tidal espiratorio de CO<sub>2</sub>

FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno

PEEP: presión al final de la espiración

EB: exceso de bases

Hb: hemoglobina

10 Hto: hematocrito

SatvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno

PVC: presión venosa central

MetHb: methemoglobina

CI: índice cardiaco

15 VVS%: variación del volumen sistólico expresado en %

RVS<sub>i</sub>: resistencia venosa sistémica indexada

Vs<sub>i</sub>: volumen sistólico indexado

PPV: proporción de capilares perfundidos expresado en %

20 rSO<sub>2</sub>: saturación regional tisular de oxígeno. El primer número hace referencia a la cerebral y el 2º a la muscular

Diuresis: cantidad de orina expulsada por el animal al finalizar el procedimiento

RS: ritmo sinusal

25 Se midió el coeficiente de solubilidad del oxígeno en la solución de la invención a 36°C, dicho coeficiente es de 0,006 mLO<sub>2</sub>/mm Hg O<sub>2</sub>/dl. Al compararlo con el coeficiente de solubilidad del oxígeno en Plamalyte® que es de 0,0041 mLO<sub>2</sub>/mm Hg O<sub>2</sub>/dl y con el coeficiente de solubilidad del oxígeno en el plasma sanguíneo (no diluido) que es de 0,0031



mLO<sub>2</sub>/mm Hg O<sub>2</sub>/dl todos medidos a 36°C, se verificó que el coeficiente de solubilidad de la solución de la invención es superior a ellos, siendo esto ventajoso ya que demuestra la capacidad del oxígeno en disolverse en la solución y así optimizar el oxígeno disuelto.

	Basal	Extrac- ción del 25%	Extrac- ción del 55%	Shock	T0	T15	T30 FiO <sub>2</sub> 0,6	T1h FiO <sub>2</sub> 0,8	T1 h Fi O <sub>2</sub> 1
TAM	62	32	33	34	51	43	46	47	48
FC/ritmo	98 Rs	179 RS	202 rs	200 rs	172 rs	184	192	202	19 7
SpO <sub>2</sub>	100	100	No	No	100	100	100	100	10 0
EtCO <sub>2</sub>	34	31	26	23	46	40	39	39	40
FiO <sub>2</sub> /PEEP	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,6/5	0,8/5	1/5
pH	7,56	7,56	7,499	7,46	7,6	7,35	7,33	7,36	7,3 9
EB	8,7	6,3	-0,8	-4,7	0,7	-0,1	-0,4	-0,1	1,9
HCO <sub>3</sub>	31,8	29,8	24	21,1	26,2	24,4	24,2	23,4	25, 9
pCO <sub>2</sub> A/V	33,9/4 3,5	31,1/4 5,6	28,8/ 46,3	26,6/ 54,2	22,4/ 57,2	45/5 4	47,8/ 54,2	43,6/ 55,2	43, 7/ 54, 5
pO <sub>2</sub>	204	199	174	149	150	161	237	328	46 2
Na/K	138/4, 1	137/5, 1	135/6,9	135/7,6	140/4	140/ 3,4	141/3 ,9	140/3, 7	13 9/ 4,1
Ca <sup>2+</sup> /Cl	1,34/1 00	1,38/1 01	1,33/10 2	1,33/102	0,84/ 99	1,14/ 99	1,16/ 99	1,19/1 00	1,2 8/ 99
Hb/Hto	9,5/29	10,8/3 3,1	12,4	12,7/38, 8	4,9/1 4,9	8,8/2 7	8,5/2 6,1	8,3/25 ,4	8,5 /



									26,2
Lac	1	1,7	5	7,3	5,9	6,7	7,6	7,4	5,8
SatvcO <sub>2</sub> OER	54,6	45,2	15,4	13	63,7	51,7	52,9	58,7	60,7
PVC	5	5	4	7	6	6	5	4	6
MetHb	1,9%	1,6	-0,9	0,9	-0,4	1,1%	0,5		3,3
Cl	10,2	2			15,2	8,4	9,2	7,9	3,7
VVS%	18	26	32		25	31	26	31	30
RVS <sub>i</sub>	449	1225			171	370	369	438	387
V <sub>Si</sub>	101	11	29		81	43	47	41	30
T <sup>a</sup>	35,2	35,6	35,9		35,5	35,6	35,8	35,9	36,2
PPV intestino (%)	100	100	95	95	62	87	100	72	97
rSO <sub>2</sub> cerebro/músculo esquelético	50/61	48/57	47/42	48/39	53/54	55/61	54/62	56/58	46/53
Diuresis									300cc

La Tabla 4 muestra los resultados en un animal tratado con Plasmalyte®. Animal de 21 Kg, extracción del 55% de la volemia estimada superando el umbral de láctico de 5 mmol/L estipulado en el protocolo.



La Tabla 5 muestra los resultados en un animal tratado con sangre fresca completa de 13 días de antigüedad. Extracción del 60% de la volemia superando el umbral de láctico de 5 mmol/L.

	Basal	Extracción del 25%	Extracción del 60%	T0	T15	T30 FiO <sub>2</sub> 0,6	T1h FiO <sub>2</sub> 0,8	T2h FiO <sub>2</sub> 1
TAM	75	50	35	62	60	80	73	84
FC/ritmo	100 RS	163	Mayor 200	156	176	169	119	87
SpO <sub>2</sub>	100	100	No capta	100	100	100	100	100
EtCO <sub>2</sub>	31	32	33	43	41	39	35	34
FiO <sub>2</sub> /PEEP	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,4/5	0,6/5	0,8/5	1/5
pH	7,48	7,515	7,46	7,329	7,4	7,41	7,49	7,53
EB	6,1	4,8	-3	-1,4	1,4	3,4	6,6	10,5
HCO <sub>3</sub>	29,5	28,3	22,4	23,2	25,6	26,7	29,9	33,9
pCO <sub>2</sub> A/V	38,8/45,4	34,3/44,3	28,5/47,8	46,6/56,7	41,4/63	43,5/49,7	38,7/47	38,8/43,7
pO <sub>2</sub>	233	217	150	197	194	280	331	317
Na/K	138/4,6	135/4,9	131/6	136/4,7	137/4,7	137/4,5	137/4,4	136/4,6
Ca <sup>2+</sup> /Cl	1,39/100	1,36/99	1,26/100	0,89/94	2,31/99	1,27/96	1,32/97	1,40/95
Hb/Hto	9,8/30	9,1/28	13/39,8	11,2	10,5	10,1	10,1	10,1
Lac	3,3	4,2	6,4	6,7	6,3	4,9	3,1	1,7
SatvcO <sub>2</sub> OER	71,7%	49,5	33,7	77,3		89,5%	88,2%	79,2
PVC	7	4	3	4	6	7	6	7
MetHb	2%	1,4%	0,7%	1,1%	0,9%	0,8%	0,3%	1,3%
Cl	7,3	3,8	3,7	13,3	16,2	11	10,7	8
VVS%	8%	14%	17%	10%	5%	8%	9%	10%
RVS <sub>i</sub>	896	1029	1106	371	325	376	454	659
VSi	73	21	19	82	119	68	88	85
T <sup>a</sup>	36	35,6		36	35,8	35,6	35,8	35,6
PPV intestino (%)	100	100	92	67	79	95	100	100
rSO <sub>2</sub> cerebro/músculo esquelético	70/60	80/54	66/44	60/64	65/67	65/69	64/70	58/64
Diuresis								90cc



Los datos muestran que la solución de la invención tienen mejores resultados que la solución de Plasmalyte. Es evidente en cuanto a manejo metabólico, hemodinámico y estado clínico de los animales de experimentación. En comparación con la sangre fresca, es clara también, su no inferioridad, lo cual lo posiciona en una situación muy ventajosa. Es

5 importante destacar que la sangre que se utilizó para la experimentación, es sangre completa fresca, de menos de 20 días de almacenamiento. La sangre que habitualmente se transfunde a los pacientes lleva unos 40 días de almacenamiento tras su fragmentación en los tres componentes principales de la sangre, plaquetas, hematíes y plasma, excluyendo los leucocitos. A la sangre que lleva almacenada unos 40 días se la denomina “sangre vieja”

10 cuyo estado bioquímico y estructural dista mucho del de la sangre fresca. Esto tiene un gran impacto clínico puesto que la sangre almacenada sufre una serie de cambios bioquímicos (descenso del ATP, descenso del 2,3 DPG, descenso del óxido nítrico unido a HB ) y morfológicos (transformación de los eritrocitos a esferoequinocitos) haciendo que esta sangre almacenada tenga una capacidad de transportar oxígeno limitada y lejos de restaurar

15 la perfusión, la empeore.



## REIVINDICACIONES

1. Solución acuosa cristaloides isotónica que comprenden iones  $\text{Na}^+$  en un rango comprendido entre 50 y 200 mmol/L, iones  $\text{K}^+$  en un rango comprendido entre 1 y 10 mmol/L, iones  $\text{Cl}^-$  en un rango comprendido entre 50 y 200 mmol/L caracterizado porque presenta iones nitrato o iones nitrito o mezclas de ellos en un rango comprendido entre 0,0001 mmol/L y 1 mmol/L.
2. Solución acuosa cristaloides isotónica según la reivindicación 1 que comprende iones  $\text{Mg}^{2+}$  en un rango comprendido entre 5 y 20 mmol/L.
3. Solución acuosa cristaloides según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 que comprende iones  $\text{Ca}^{2+}$  en un rango comprendido entre 1 y 10 mmol/L.
4. Solución acuosa cristaloides según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde el rango de iones nitrato o iones nitrito o mezclas de ellos está comprendido entre 0,0001 mmol/L y 0,06 mmol/L.
5. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como medicamento.
6. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como vasodilatador.
7. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento del shock hemorrágico o en la hemodilución normovolémica aguda.
8. Solución según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso como fluido de reposición intravenosa.





OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 201631021  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.07.2016  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K9/08** (2006.01)  
**A61K35/14** (2015.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	GARNACHO-MONTERO J et al." Crystalloids and colloids in critical patient resuscitation". (2015), Vol. 39, Páginas 303 - 315, ISSN 1578-6749 (Electronic). <DOI: doi: 10.1016/j.medin.2014.12.007, todo el documento.	1-8
Y	US 2013216495 A1 (MOTLAGH DELARA et al.) 22/08/2013, todo el documento.	1-8
Y	COSBY KENYATTA et al. "Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation.(2003), Vol. 9, Páginas 1498 - 1505, ISSN 1078-8956 (Print), <DOI: pubmed: 14595407>. Todo el documento.	1-8
Y	GILCHRIST MARK et al. "Inorganic nitrate and nitrite and control of blood pressure". (2011), Vol. 89, Páginas 492 - 498, ISSN 1755-3245 (Electronic), <DOI: doi:10.1093/cvr/cvq309 Todo el documento.	1-8
Y	WEITZBERG EDDIE et al. "Nitrate-nitrite-nitric oxide pathway implications for anesthesiology and intensive care". (2010), Vol. 113, Páginas 1460-1475, ISSN 0003-3022(print) ISSN 1528-1175(electronic), todo el documento. Citado en la solicitud	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
23.06.2017

Examinador  
M. Hernandez Cuellar

Página  
1/5



Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS



Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.06.2017

**Declaración****Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-8  
Reivindicaciones

SI  
NO

**Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)**

Reivindicaciones  
Reivindicaciones 1-8

SI  
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.



**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Garnacho-Montero J et al. CRYSTALLOIDS AND COLLOIDS IN CRITICAL PATIENT RESUSCITATION. Vol. 39, Páginas 303 - 315, ISSN 1578-6749 (Electronic), <DOI: doi:10.1016/j.medin.2014.12.007 pubmed:25683695>	31.05.2015
D02	US 2013216495 A1 (MOTLAGH DELARA et al.)	22.08.2013
D03	Cosby Kenyatta et al.. NITRITE REDUCTION TO NITRIC OXIDE BY DEOXYHEMOGLOBIN VASODILATES THE HUMAN CIRCULATION. Vol. 9, Páginas 1498 - 1505, ISSN 1078-8956 (Print), <DOI: pubmed:14595407>	30.11.2003
D04	Gilchrist Mark et al.. INORGANIC NITRATE AND NITRITE AND CONTROL OF BLOOD PRESSURE. Vol. 89, Páginas 492 - 498, ISSN 1755-3245 (Electronic), <DOI: doi:10.1093/cvr/cvq309 pubmed:20884639>	15.02.2011
D05	Weitzberg Eddie et al. NITRATE-NITRITE-NITRIC OXIDE PATHWAY IMPLICATIONS FOR ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE. Vol. 113, Páginas 1460-1475, ISSN 0003-3022(print) ISSN 1528-1175(electronic)	30.11.2010

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración****1.- NOVEDAD**

Los documentos D01 y D02 describen soluciones cristaloides que contienen entre otros elementos sodio, potasio, calcio y magnesio. No obstante en ninguno de estos documentos se menciona la presencia de iones nitrato y nitrito en dichas soluciones. En consecuencia, las reivindicaciones 1-8 se consideran nuevas de acuerdo al Art. 6.1 LP 11/1986

**2.- ACTIVIDAD INVENTIVA**

El documento D01 se considera el estado de la técnica más próximo a la invención. Este documento describe soluciones cristaloides que contienen entre otros elementos sodio, potasio, calcio y magnesio. En este sentido, el problema técnico subyacente se podría plantear como la provisión de una nueva solución cristaloides. La diferencia entre la solución de D01 y la solución cristaloides de la invención radica en que la solución de la invención contiene nitratos y nitritos. El efecto técnico que resulta de tal diferencia es la vasodilatación a nivel capilar. No obstante este efecto no se puede considerar sorprendente o inesperado ya que los documentos D03-D05 describen las propiedades vasodilatadoras del nitrato y del nitrito. En consecuencia, las reivindicaciones 1-8 no cumplen con el requisito de actividad inventiva estipulado en el Art. 8.1 LP 11/1986.