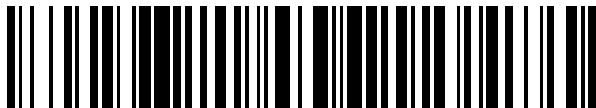


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 880 796**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2016 PCT/EP2016/067186**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17013120**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16739518 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.05.2021 EP 3324951**

(54) Título: **Fluido terapéutico peritoneal**

(30) Prioridad:

20.07.2015 EP 15177544

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

25.11.2021

(73) Titular/es:

**OPTERION HEALTH AG (100.0%)
Spichermatt 7
6365 Kehrsiten, CH**

(72) Inventor/es:

GRENTZMANN, GUIDO

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 880 796 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**Fluido terapéutico peritoneal**

La presente invención se refiere a un fluido terapéutico peritoneal que muestra una biocompatibilidad incrementada.

Las diferentes terapias peritoneales abarcan nutrición peritoneal, diálisis peritoneal, desintoxicación peritoneal en caso de insuficiencia hepática o abuso de drogas, tratamiento de cáncer peritoneal primario y secundario, tratamiento de infecciones peritoneales y peritonitis, tratamiento peritoneal pre o postoperatorio, o simplemente administración peritoneal de tratamientos sistémicos. Se llevan a cabo aplicando fluidos de terapia peritoneal en el peritoneo.

Dichos fluidos contienen ingredientes farmacéuticos activos (API) y compuestos para establecer la presión osmótica fisiológica. Los compuestos comúnmente aplicados para conseguir la presión osmótica fisiológica en los fluidos de terapia peritoneal son los mismos que se utilizan como agentes osmóticos en el caso de la diálisis, en concentraciones entre 0,5 y 20%, como sales, monosacáridos u oligosacáridos tales como la glucosa y oligómeros de glucosa u otros sacáridos, mono o multímeros de aminoácidos, PEG o proteínas, derivados y/o composiciones de los mismos.

La diálisis peritoneal (PD) es la terapia peritoneal más común aplicada a los pacientes. Es una forma de diálisis que representa una alternativa a la hemodiálisis extracorpórea (HD). Tiene la ventaja de ser independiente de la instrumentación pesada y se puede realizar en casa. El procedimiento utiliza el peritoneo altamente capilarizado del paciente en el abdomen como una membrana a través de la cual se intercambian fluidos y sustancias disueltas (electrolitos, urea, glucosa y otras moléculas pequeñas) de la sangre. Para ello, se introduce un fluido de diálisis peritoneal a través de un tubo permanente en el abdomen y se enjuaga cada noche mientras el paciente duerme (diálisis peritoneal automática) o mediante intercambios regulares a lo largo del día (diálisis peritoneal ambulatoria continua). La especificidad de la diálisis peritoneal radica en el hecho de que el o los compuestos que establecen la presión osmótica representan al mismo tiempo el o los ingredientes farmacéuticos activos, ya que el objetivo de la diálisis peritoneal es eliminar los fluidos y productos de desecho de la sangre hacia el dializado peritoneal. Los fluidos de diálisis peritoneal (PDF) actualmente disponibles causan citotoxicidad debido a la alta concentración de glucosa, la recaptación de glucosa del dializado, la presencia de productos de degradación de la glucosa (GDP), un pH bajo y concentraciones suprafisiológicas de tampón lactato. Los "subproductos" bacterianos (Mangram et al. 1998) y las complicaciones infecciosas conducen a reacciones inflamatorias (ter Wee et al. 2007). Todos estos efectos secundarios conducen a la fibrosis del peritoneo, disminuyendo su eficacia de diálisis a largo plazo. Pero incluso en ausencia de infecciones o respuestas inflamatorias, se puede observar una actividad fibrótica significativa en el peritoneo de los pacientes con PD (Reimold et al. 2013). Los estudios in vitro han demostrado la citotoxicidad de las soluciones de diálisis en las células mesoteliales peritoneales (Ha et al. 2000), lo que podría atribuirse a una alta osmolalidad, un pH bajo y GDP.

Los GDP se forman durante la esterilización por calor de soluciones que contienen glucosa. Se forman productos de degradación comparables al calentar cualquier tipo de soluciones que contienen azúcar. La formación de GDP durante la esterilización por calor se reduce en gran medida, aunque no se evita por completo, a pH ácido. Por lo tanto, la solución de PD de primera generación se equilibra en pH 5 a 6, ya que se reduce la generación de GDP, y dicho pH puede equilibrarse rápidamente en el peritoneo del paciente. La formación más baja de GDP se produce a un pH de 3 a 3,5. Por lo tanto, las soluciones de PD de segunda generación se suministran como aplicación en dos compartimentos, uno que contiene una solución de glucosa a un pH de 3 a 3,5, el segundo compartimento contiene sales y tampones para establecer una solución de pH neutro mezclando los dos compartimentos, poco antes de la aplicación a la diálisis peritoneal. Los GDP o productos de degradación comparables pueden formar productos finales de glicación avanzada (AGE), que son proteínas carbohidratadas. Se cree que los AGE son un factor de envejecimiento, complicaciones vasculares, diabetes mellitus e inflamación.

Una forma de abordar las altas concentraciones de glucosa de los PDF es el uso de maltodextrinas como agentes osmóticos alternativos a la glucosa. La icodextrina es una maltodextrina derivada del almidón; es una mezcla de polímeros de glucosa que se utiliza como solución coloidal en los PDF. Los PDF isoosmolares que contienen icodextrina se comercializan con el nombre comercial "Extraneal" (Baxter, EE. UU.). Se suministra a pH ácido, y se detectó una elevación significativa en las concentraciones de PDF en el efluente nocturno de pacientes con PD, 6 meses después del cambio a un PDF con icodextrina (Moriishi et al. 2008).

El documento EP 2 774 915 A1 proporciona una nueva clase de derivados del resveratrol que tienen propiedades fisicoquímicas favorables en comparación con el propio resveratrol. Estos compuestos son especialmente adecuados como precursores (profármacos) y vehículos de resveratrol en preparaciones utilizadas como integradores dietéticos o en composiciones farmacéuticas: son estables frente a la degradación oxidativa, lo que permite una vida útil prolongada y tienen una reactividad adecuada para regenerar y administrar resveratrol en condiciones fisiológicas.

El documento US 2009/035240 A1 describe una composición cosmética de base acuosa que comprende al menos un derivado de resveratrol y una fase acuosa que contiene al menos un agente estructurante en fase acuosa; o una composición en emulsión que comprende al menos una fase acuosa, al menos una fase oleosa que contiene al menos una silicona no volátil y al menos un derivado de resveratrol.

El documento WO 2009/017866 A1 describe una composición cosmética en forma de emulsión, de base acuosa o en

forma anhidra que comprende al menos un derivado de resveratrol.

Como muestra la técnica anterior, todavía existe una necesidad significativa de reducir los efectos secundarios de los tratamientos de diálisis. Una reducción de la citotoxicidad general reduciría potencialmente la fibrosis a largo plazo, mantendría el peritoneo eficaz para la diálisis y, de este modo, prolongaría las ventanas de tiempo promedio de la terapia de diálisis peritoneal a largo plazo.

5

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un fluido terapéutico peritoneal y un recipiente o kit como se define en las reivindicaciones y en la siguiente descripción.

10 Se describe un fluido terapéutico peritoneal, que contiene uno o varios agentes potenciadores de la biocompatibilidad (BCA) y para su uso como fluido de diálisis peritoneal, o como fluido terapéutico peritoneal con citotoxicidad disminuida en células mesoteliales peritoneales de ser humano.

El BCA puede caracterizarse por reducir la toxicidad de las células mesoteliales peritoneales o la toxicidad de las células peritoneales de ser humano. El fluido terapéutico peritoneal de la presente invención se puede usar para los propósitos antes mencionados y otros propósitos mencionados en esta descripción.

15 Los compuestos polifenólicos particularmente adecuados son resveratrol y piceido (polidatina). En particular, estos compuestos muestran un efecto acrecentador de la viabilidad celular, rescatando las células mesoteliales peritoneales de ser humano (HPMC) de la citotoxicidad inducida por los PDF.

20 La presente invención proporciona un fluido terapéutico peritoneal que comprende uno o más BCA, seleccionados del grupo que consiste en un compuesto polifenólico, una sal de un compuesto polifenólico, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, o un glicósido de un compuesto polifenólico.

Algunos derivados se especifican en el ejemplo del resveratrol. Se obtiene una sal de un compuesto polifenólico mediante la desprotonación de un compuesto polifenólico en uno o más grupos hidroxi fenólicos.

25 El BCA mencionado anteriormente también se denomina "compuesto reductor de la citotoxicidad", "agente reductor de la citotoxicidad" o "compuesto reductor de la toxicidad celular", o simplemente "un (primer) compuesto". Por tanto, en las presentes reivindicaciones, el BCA también puede denominarse "compuesto". Las expresiones "reductor de la citotoxicidad" y "reductor de la toxicidad celular" se explicaron con más detalle anteriormente en relación con el término BCA.

30 "Reductor de la citotoxicidad" significa preferiblemente que un fluido terapéutico peritoneal de la invención muestra una citotoxicidad menor que un fluido terapéutico peritoneal que no comprende el compuesto reductor de la citotoxicidad de la invención y que preferiblemente tiene la misma composición de otros ingredientes que el PTF de la invención. Particularmente, un fluido terapéutico peritoneal de la invención muestra una mayor viabilidad de células, preferiblemente de células mesoteliales peritoneales de ser humano, en comparación con un fluido terapéutico peritoneal que no comprende el compuesto reductor de la citotoxicidad de la invención.

Un glicósido preferido es un glucósido. En un glucósido, un resto de glucosa está enlazado al compuesto polifenólico, preferiblemente a través de un grupo hidroxilo.

35 El BCA, particularmente un compuesto polifenólico, en el fluido terapéutico peritoneal puede seleccionarse del grupo de estilbenoides, ácidos fenólicos y flavonoides.

Los estilbenoides son sustancias de origen natural que corresponden a la estructura C6-C2-C6, preferiblemente polifenoles o derivados de polifenoles, pertenecientes a la familia de los fenilpropanoides. Estilbenos bien estudiados son resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxiestilbeno), pinosilvina, piceatanol, pteroestilbeno y un glicósido, piceido (resveratrol-3-O- β -mono-D-glucósido, también llamado trans-3,5,4'-trihidroxiestilben-3-O- β -D-glucopiranósido).

40

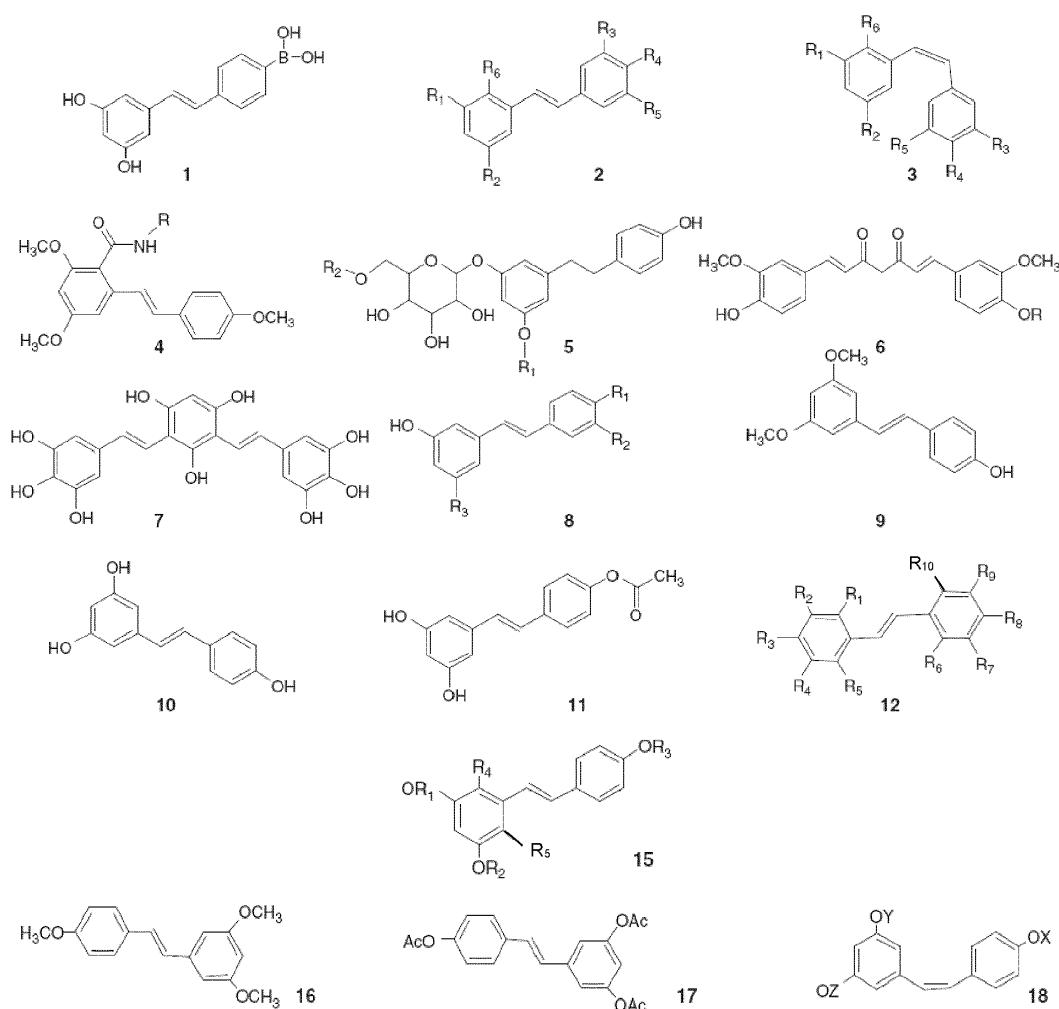
En una realización específica, el BCA, preferiblemente el compuesto polifenólico, se selecciona de resveratrol, un derivado de resveratrol como se define a continuación, dihidro-resveratrol y un glicósido de los mismos, tal como astringina, piceido (polidatina), piceatanol, pteroestilbeno, glucósido piceido. Estos compuestos son ejemplos específicos, pero no limitantes, de estilbenoides. En el glucósido piceido, al menos un resto de glucosa adicional se une al resveratrol a través de otro grupo hidroxilo, es decir, el grupo 5-hidroxilo y/o el grupo 4'-hidroxilo del piceido.

45 En una realización específica adicional, el BCA, preferiblemente el compuesto polifenólico, es ácido cafeico, que es un ejemplo específico, pero no limitante, de un ácido fenólico.

En una realización específica adicional, el BCA, preferiblemente el compuesto polifenólico, se selecciona de luteolina o delfinidina, que son ejemplos específicos, pero no limitantes, de un flavonoide.

50 Los derivados del resveratrol se describen, por ejemplo, en John M Pezzuto et al., Resveratrol derivatives: a patent review (2009 - 2012), Expert Opin. Ther. Patents (2013) 23 (12).

Un derivado de resveratrol se selecciona de los siguientes compuestos:



en donde en el compuesto 2 y el compuesto 3

R1 = R2 = R4 = OH, R3 = R5 = R6 = H; o

R1 = R2 = R4 = OCH₃, R3 = R5 = R6 = H; o

R1 = R2 = R4 = OCH₃, R3 = R5 = H; R6 = OH; o

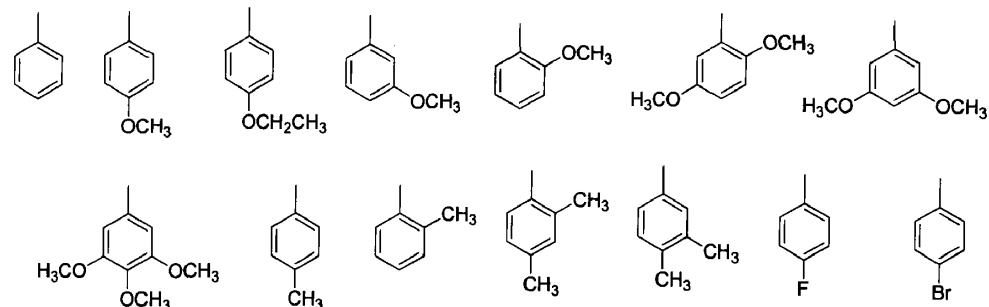
10 R1 = R2 = R3 = R5 = OCH₃, R4 = R6 = H; o

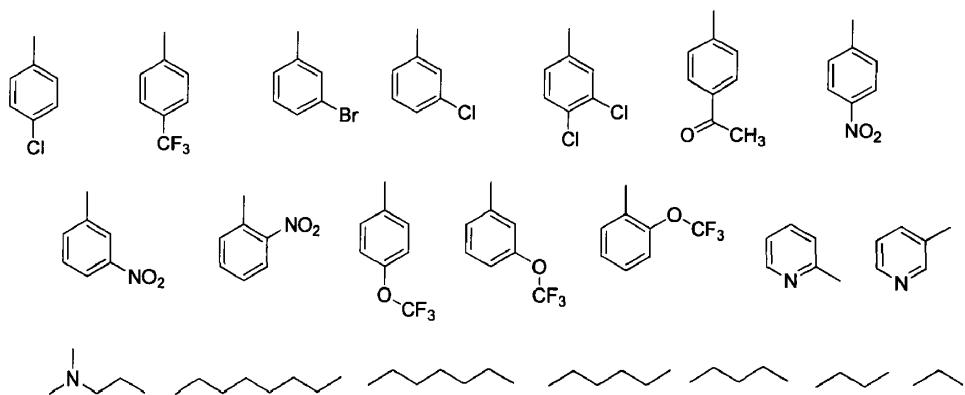
R1 = R2 = R3 = R5 = OCH₃, R4 = H, R6 = OH; o

R1 = R2 = R3 = R4 = OCH₃, R5 = R6 = H; o

R1 = R2 = R3 = R4 = OCH₃, R5 = H, R6 = OH.

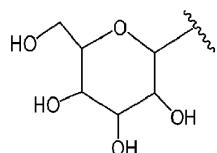
en donde, en el compuesto 4, R es uno de los siguientes restos:





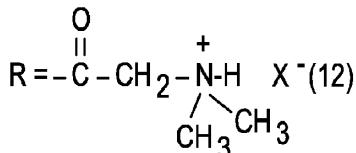
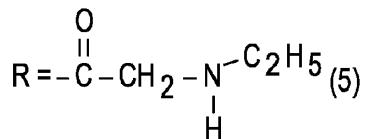
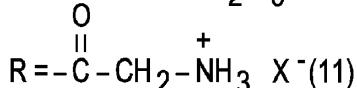
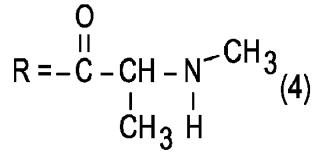
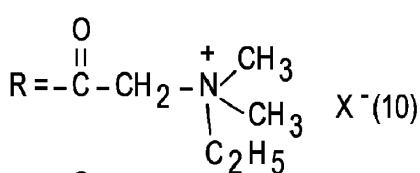
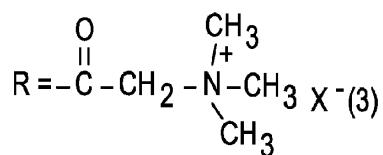
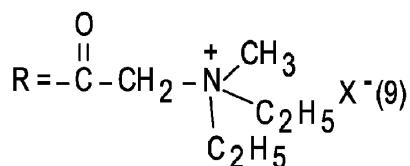
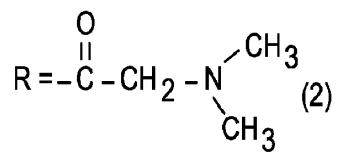
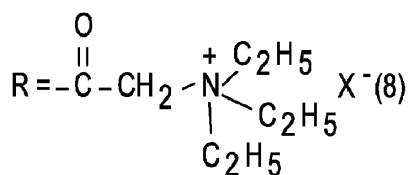
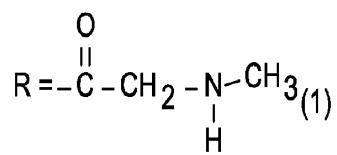
en donde en el compuesto 5

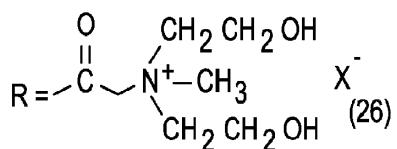
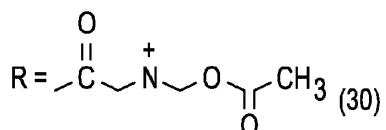
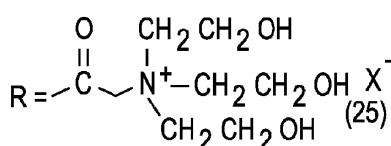
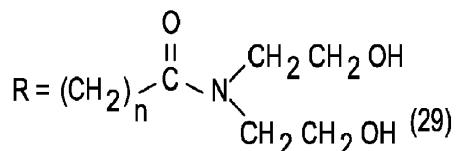
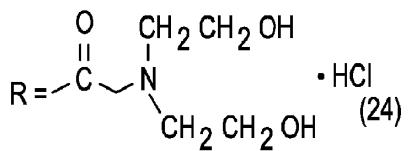
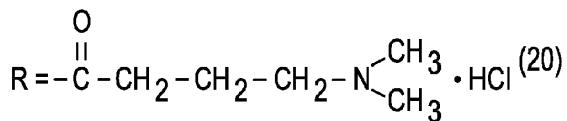
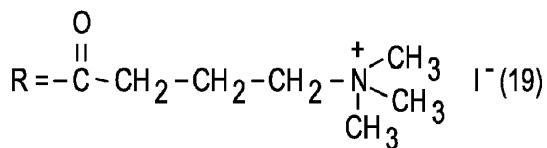
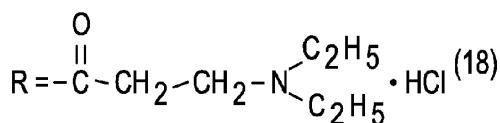
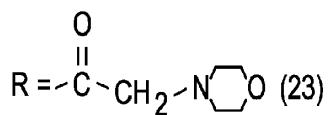
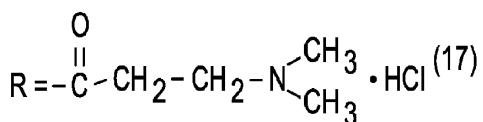
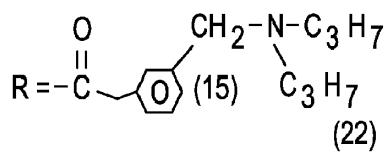
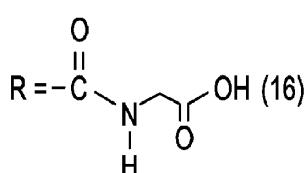
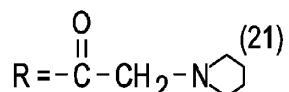
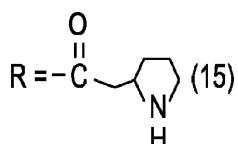
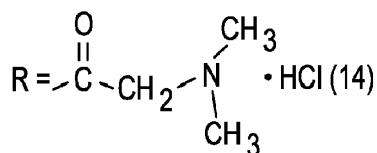
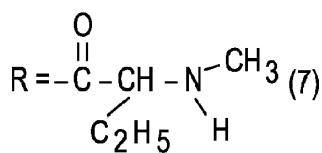
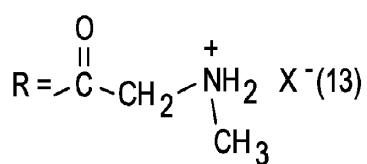
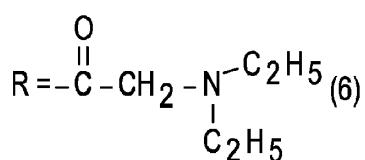
- 5 R1 es hidrógeno o un grupo de fórmula

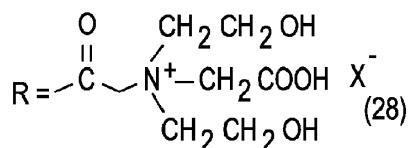
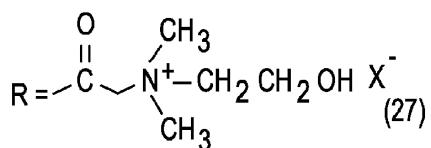


R2 es hidrógeno o forma junto con el oxígeno al que está unido un grupo acilo (-OCO-R3), en el que R3 es un grupo alquilo C1-C22 o un grupo alquenilo C2-C22,

- 10 en donde, si R2 es hidrógeno, R1 forma un grupo de la fórmula mostrada anteriormente, en donde, en el compuesto 6, R es uno de los siguientes restos:







en donde X^- es un anión soluble libre;

en donde en el compuesto 8

5 R1 = OCH₃, R2 = OH, R3 = O-Glucosa; o

R1 = OCH₃, R2 = H, R3 = O-Glucosa; o

R1 = OCH₃, R2 = OH, R3 = OH; o

R1 = OCH₃, R2 = H, R3 = OH; o

R1 = OH, R2 = OH, R3 = O-Glucosa; o

10 R1 = OH, R2 = OH, R3 = OH;

en donde en el compuesto 12

15 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidrocarbiloxy, hidrocarbiloxy sustituido y sulfoxí; con la condición de que al menos uno de los grupos R sea un grupo hidroxilo o hidroxilo sustituido; y siempre que, si el compuesto 12 es monomérico, entonces el compuesto 12 es distinto del resveratrol,

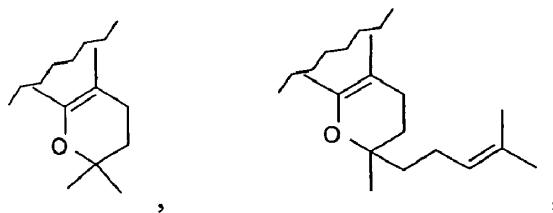
en donde en el compuesto 15

R1, R2 y R3, independientemente entre sí, representan H o alquilo (C₁-C₃); R4 y R5 son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) lineal o ramificado,

un grupo prenilo -CH₂-CH=C(CH₃)₂,

20 un grupo geranilo -CH₂-CH=C(CH₃)(CH₂)₂CH=C(CH₃)₂

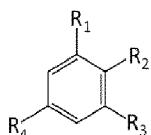
o R4 y R1, e independientemente R5 y R2, junto con los átomos a los que están unidos, forman uno de los siguientes grupos:



25 con la condición de que R4 y R5 no sean ambos hidrógeno y que cuando R1 = R2 = R3 = H, R4 y R5 no sean un grupo prenilo e hidrógeno, respectivamente,

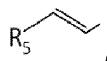
en donde, en el compuesto 18, X, Y y Z son hidrógeno o un grupo protector, siempre que al menos uno de X, Y y Z sea el grupo protector.

Un BCA puede ser un compuesto de fórmula 19:

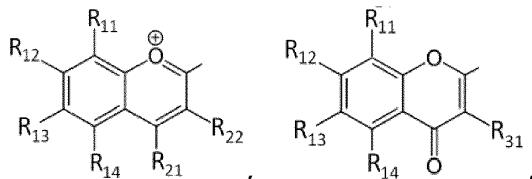


en donde en el compuesto 19

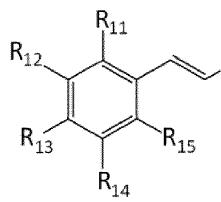
R4 se selecciona de uno de los siguientes grupos



que es un grupo adecuado para constituir un ácido fenólico,



que son grupos adecuados para constituir un flavonoide, o

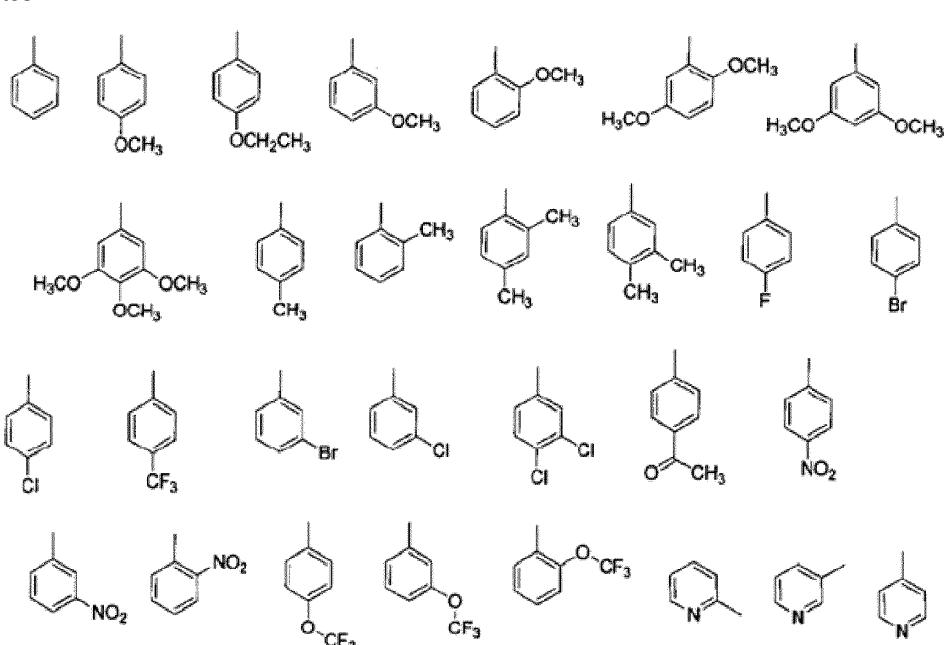


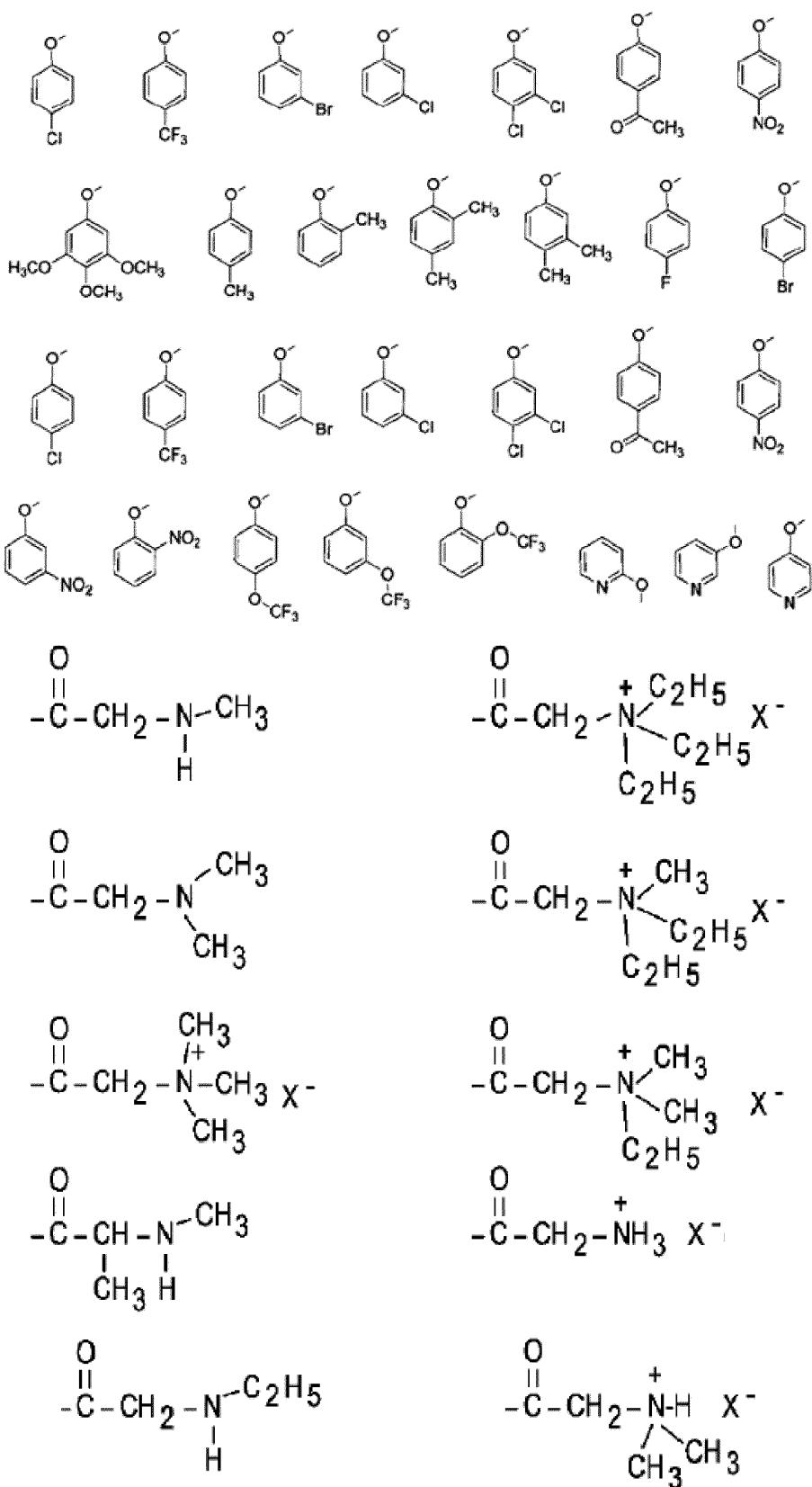
que es un grupo adecuado para constituir un estilbenoide o un derivado de estilbenoide,

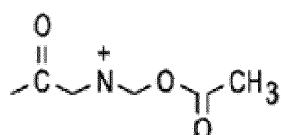
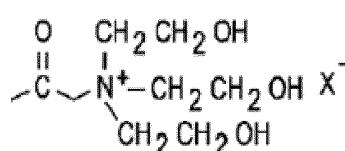
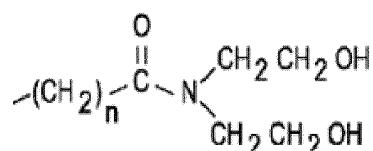
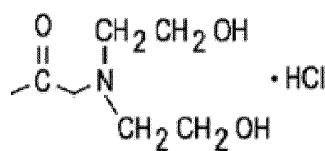
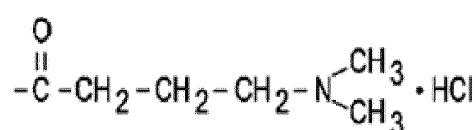
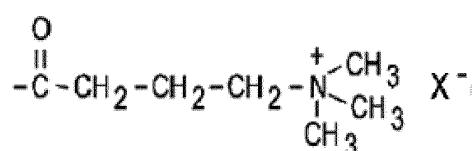
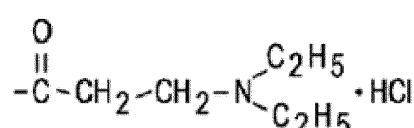
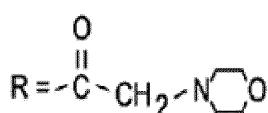
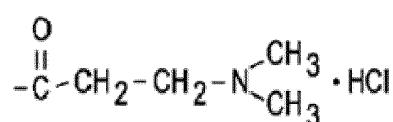
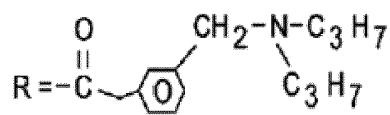
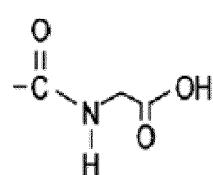
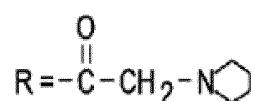
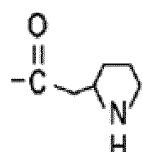
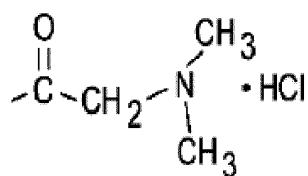
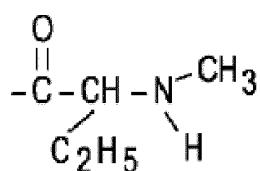
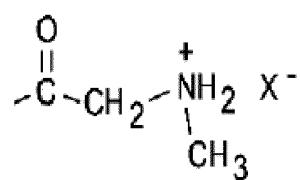
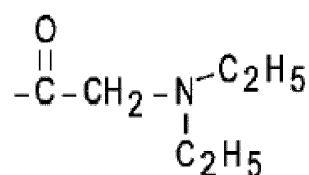
en donde al menos 2 de R1, R2, R3, R12 y R14 son -OH,

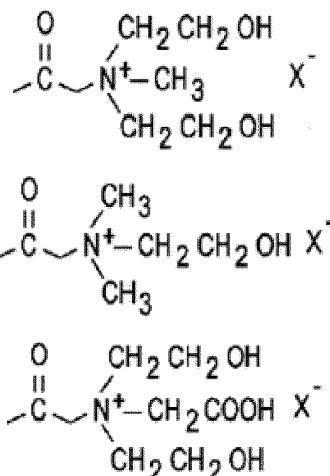
- 10 en donde R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 y R31 se seleccionan independientemente entre sí de -H, -OH, -O-R_{Alq}, -CHO, -COR_{Alq}, -COOH, -COO-R_{Alq}, -CO-NH-C_nH_{2n}-COOH, -CO-NH-C_nH_{2n}-COO-, -CN, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -C_nH_{2n}CN, -C_nH_{2n}-Cl, -C_nH_{2n}-Br, -C_nH_{2n}-I, -C_nH_{2n}-NO₂, -O-PO₃²⁻, -O-PO₃H⁻, -O-PO₃H₂, -NH₂, -NHR_{Alq}, -NR_{Alq1}R_{Alq2}, -N⁺H₃, -N⁺H₂R_{Alq}, -N⁺HORA_{Alq1}R_{Alq2}, -N⁺R_{Alq1}R_{Alq2}R_{Alq3}, -B(OH)₂, -OCHO, -O-COR_{Alq}, -OCF₃, -O-CN, -OCH₂CN, en donde R_{Alq}, R_{Alq1}, R_{Alq2} y R_{Alq3} son residuos alquilo que se seleccionan independientemente entre sí, preferiblemente CH₃, C₂H₅, C₃H₇ o C₄H₉,
- 15 en donde en C_nH_{2n} n es un número entero y C_nH_{2n} preferiblemente es CH₂, C₂H₄, C₃H₆, C₄H₈;

o en donde R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 y R31 son, independientemente entre sí, uno de los siguientes restos:









en donde X⁻ es un anión soluble libre,

5 o en donde R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ o R₁₅ son un residuo de mono u oligosacárido,

con la condición de que

al menos 2 de R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de -OH, -O-R_{Alq}, -O-COR_{Alq}, -OCF₃, -O-CN y -OCHO.

Alternativamente, al menos 2 de los R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ existentes pueden ser -OH, para formar un polifenol.

10 Alternativamente, al menos uno de los R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ o R₁₅ existentes puede ser -OH para formar un estilbenoide.

Alternativamente, al menos uno de los R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄ o R₁₅ existentes puede ser -O-R₄₁ para dar ejemplos no limitantes de un derivado estilbenoide.

El BCA, preferiblemente el compuesto polifenólico, se puede seleccionar del grupo que comprende:

15 épsilon-viniferina, pallidol, trans-diptoindonesina B, hopeaofenol, oxirresveratrol, piceatanol, pterostilbeno o 4'-metoxi-(E)-resveratrol 3-O-rutinósido, ácidos fenólicos tales como ácido gálico, ácido elágico, ácido vanílico; galato de propilo, ácido protocatechuico, ácido p-cumárico, ácido cafeico, danielona, ácido siríngico, ácido salicílico, ácido gentísico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido rosmarinico, rosmanol, ácido quínico, ácido sinápico, epi-isorosmanol, isorosmanol, E-anetol, ácido 3,4-dimetoxicinámico, ácido ferúlico; diterpenos fenólicos tales como carnosol y ácido carnósico; cumarinas tales como cumarina, ombeliferona, herniarina, esculedol, escopoletol, escopanona, fraxetol y sus glucósidos tales como 7-O-glucosil-ombeliferona, 6-O-glucosil-esculetol, 7-O-glucosil-esculetol, 7-O-glucosil-6-metoxicumarina, dihidroxiisocumarinas tales como 6-metoximelleína, así como preniloxicumarinas tales como 7-geraniloxi-cumarina, 7-metoxi-6-(3-metil-2-buténil)-cumarina, 7-metoxi-8-(3-metil-2-buténil)-cumarina; naftoquinonas tales como 1,2-naftoquinona, 1,4-naftoquinona, 2,6-naftoquinona, alcanina, hexahidroxi-1,4-naftalenodiona, juglona, lapacol, lawsona, menatrenona, 2-metoxi-1,4-naftoquinona, nigrosprina B, 2,3,5,7-tetrahidroxi-1,4-naftalenodiona, menadiona, 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona y otras dihidroxinaftoquinonas, atovacuona; flavonoides: antoxantinas que incluyen flavonoles como querctina, kaempferol, miricetina, fisetina, galangina,isorhamnetina, paquipodol, ramnazina, piranoflavonoles y furanoflavonoles, flavonas tales como apigenina, luteolina y tangeritina, flavonoides que incluyen flavanonas tales como hesperetina y naringenina, eriodictioílo, homoeriodictioílo y sakuranetina, flavanonoles tales como taxifolina, dihidrolquerctina y dihidrokaempferol, flavanos tales como flavan-3-ol (incluyendo catequina, galocatequina, catequina 3'-galato, galocatequina 3-galato, epicatequina, epigalocatequina, epicatequina 3-galato, epigalocatequina 3-galato, teaflavina, teaflavina-3-galato, teaflavina-3,3'-digallato, tearubigina, proantocianidinas, flavan-4-ol y flavan-3,4-diol; antocianidinas tales como cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina, cianin-3-rutinósido y delphinidin-3-rutinósido; isoflavonoides que incluyen isoflavonas tales como genisteína, gliciteína y daidzeína, que además incluyen isoflavanos, isoflavenos, estilbenoides coumestanos y pterocarpanos, incluidos estilbeno y agliconas, tales como piceatanol, pinosilvina, pteroestilbeno.

El BCA en el fluido terapéutico peritoneal puede solubilizarse por complejación con una ciclodextrina, o por conjugación con un resto soluble, lo que significa un resto soluble en agua, o por contacto con nanopartículas, preferiblemente nanopartículas solubles en agua.

40 El BCA en el fluido terapéutico peritoneal puede emulsionarse, por ejemplo, mediante la adición de un tensioactivo adecuado.

El BCA en el fluido terapéutico peritoneal puede suspenderse, por ejemplo, por tratamiento del compuesto del PTF

por ultrasonidos, rompiendo así partículas más grandes del compuesto en partículas más pequeñas.

El BCA en el fluido terapéutico peritoneal puede solubilizarse mediante unión química a un resto muy soluble. Preferiblemente, el BCA en el fluido terapéutico peritoneal, si no es PEG o un derivado de PEG, puede solubilizarse mediante pegilación con polietilenglicol (PEG) o metoxi-polietilenglicol (mPEG).

- 5 La siguiente descripción se refiere a PEG o un derivado de PEG como un compuesto que se usa para la pegilación.
El PEG o mPEG puede tener un peso molecular superior a 400 Da.
El PEG o el mPEG pueden seleccionarse del grupo que comprende PEG 600, mPEG 600, PEG 1000, mPEG 1000, PEG 1450, mPEG 1450, PEG 3350 y mPEG 3350, o similares.
- 10 En el fluido terapéutico peritoneal, uno o más BCA pueden estar presentes en una concentración de 0,001 mg/L a 5 g/L, preferentemente entre 0,001 mg y 1 g/L, más preferentemente entre 0,01 y 500 mg/L. Estas concentraciones, y otras concentraciones de BCA que se dan en g/L, se relacionan con la concentración total de todos los BCA si hay más que un BCA presente.
En el fluido terapéutico peritoneal, uno o más BCA pueden estar presentes en una concentración de 0,05 a 60 µMol/L, preferentemente entre 0,05 y 40 µMol/L, más preferentemente entre 0,05 y 20 µMol/L. Estas concentraciones, y otras concentraciones de BCA que se dan en µMol/L, se relacionan con la concentración total de todos los BCA si hay más que un BCA presente.
Se pretende que el término "entre" incluya el límite inferior y superior del intervalo respectivo, si no se indica lo contrario. Por tanto, si un intervalo se describe como "entre X e Y", se incluyen X e Y.
- 15 En el fluido terapéutico peritoneal, uno o más BCA pueden estar presentes en una concentración de 0,02 µM a 315 µM, preferentemente de 0,07 µM a 100 µM, más preferentemente de 0,2 µM a 50 µM. Dicha concentración molar se refiere a cada BCA individual si está presente más que un BCA.
El fluido terapéutico peritoneal se utiliza como fluido de diálisis peritoneal, como fluido terapéutico peritoneal con citotoxicidad disminuida en las células mesoteliales peritoneales de ser humano. Los fluidos para terapia peritoneal de la presente invención son particularmente adecuados para su uso como fluidos de diálisis peritoneal.
- 20 25 El fluido terapéutico peritoneal puede comprender uno o más de un ingrediente que se selecciona entre los siguientes: iones de metales alcalinos, iones de metales alcalinotérreos, un agente osmótico y/o un tampón de pH. En una realización, el fluido terapéutico peritoneal comprende un agente osmótico y/o un tampón de pH, y preferiblemente también iones de metales alcalinos y/o alcalinotérreos. Un agente osmótico es un agente capaz de aumentar la osmolalidad de una solución. Preferiblemente, un agente osmótico es biocompatible.
30 El fluido terapéutico peritoneal puede comprender al menos un sacárido, que puede ser un mono, oligo o polisacárido. Los ejemplos son fructosa, glucosa, maltosa o maltodextrina.
La invención también está dirigida a un recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal que comprende al menos un compartimento que contiene líquido, en el que el líquido de al menos un compartimento contiene un compuesto como se mencionó anteriormente, en el que el compuesto está solubilizado.
- 35 40 45 50 El recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal puede comprender al menos dos compartimentos, que después de la mezcla generan un fluido terapéutico peritoneal como se definió anteriormente, en el que al menos un compartimento contiene un BCA solubilizado como se mencionó anteriormente.
El recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal puede comprender al menos dos compartimentos, que después de la mezcla generan un fluido terapéutico peritoneal como se define anteriormente, en el que al menos un compartimento contiene un BCA seco y no solubilizado (por ejemplo, en forma de polvo) como se mencionó anteriormente, que puede solubilizarse al entrar en contacto con el líquido de uno de los otros compartimentos, justo antes de la aplicación.
El recipiente o kit de fluido de diálisis peritoneal puede comprender uno o varios compartimentos, en el que al menos un compartimento contiene una parte de un fluido de diálisis que comprende un controlador osmótico como glucosa, maltodextrina u otros azúcares o polímeros de azúcar, aminoácidos, ciclodextrinas, polietilenglicoles (PEG) u otros controladores osmóticos, o derivados de dichos controladores osmóticos o una mezcla de los compuestos controladores osmóticos descritos y/o sus derivados.
El recipiente o kit de fluido de diálisis peritoneal puede comprender uno o varios compartimentos, en los que al menos un compartimento contiene un BCA como se describió anteriormente en forma seca o solubilizada, por ejemplo, como parte de un fluido de diálisis que comprende el BCA en una formulación solubilizada.
El recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal se puede utilizar en diálisis peritoneal.
Un BCA, en la presente solicitud, es preferiblemente un compuesto polifenólico o derivado del mismo que presenta

una actividad de disminución de la citotoxicidad inducida por PDF.

Descripción detallada de la invención

A continuación, se proporcionan más realizaciones de la presente invención.

La expresión compuesto polifenólico comprende compuestos que se caracterizan por al menos dos grupos hidroxilo fenólicos. En otras palabras, un polifenol comprende al menos dos grupos hidroxilo que están unidos a uno o más anillos aromáticos.

La expresión "glicósido de un compuesto polifenólico" se utiliza en la presente solicitud para referirse a un compuesto polifenólico al que se une un resto de azúcar mediante un enlace glicosídico. El resto de azúcar se une preferiblemente a un grupo hidroxilo del compuesto polifenólico mediante un enlace glicosídico, formando así un acetal del resto de azúcar. El resto de azúcar puede ser un monosacárido, un disacárido, un trisacárido o un oligosacárido. En un glicósido de un compuesto polifenólico, uno o más restos de azúcar pueden unirse a un compuesto polifenólico, respectivamente, preferiblemente a través de uno o más grupos hidroxilo.

La expresión "agentes potenciadores de la biocompatibilidad" ("BCA") se usa particularmente en la presente solicitud para referirse a un compuesto polifenólico, una sal de un compuesto polifenólico, un glicósido de un compuesto polifenólico, derivados de tales compuestos o un compuesto polifenólico que está químicamente unido a un resto solubilizante, como un compuesto polifenólico pegilado. Por tanto, en la presente invención, los compuestos mencionados anteriormente también se denominan BCA. Los BCA preferidos son estilbenoides y derivados de los mismos, incluso son más preferidos el resveratrol y derivados del mismo, tales como piceido (olidatina), glucósidos piceido, piceatanol y pteroestilbeno.

Los BCA en la presente solicitud pueden incluir, y pueden caracterizarse como, agentes reductores de la citotoxicidad. En el alcance de los BCA como se definen en la presente memoria descriptiva se incluyen además polifenoles y derivados de los mismos, estilbenoides preferidos y derivados de los mismos, incluso son más preferidos el resveratrol y los derivados del mismo, tales como piceido, glucósidos piceido, piceatanol y pteroestilbeno; o polifenoles solubilizados y derivados de los mismos, que pueden modificarse por complejación a agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas, o modificarse mediante conjugación a moléculas muy solubles, preferentemente conjugadas a un polietilenglicol (PEG).

El PEG que se usa para unirse a otro BCA puede activarse. La activación significa preferiblemente que el PEG comprende un grupo funcional que permite el acoplamiento a otro compuesto. A continuación, se dan algunos ejemplos.

En la presente memoria descriptiva, las expresiones "polietilenglicol 600", "polietilenglicol 1000", "polietilenglicol 1450", "polietilenglicol 3350" se refieren a polietilenglicoles lineales que son generalmente conocidos y están disponibles comercialmente, por ejemplo, como los PEG Carbowax.

Para unir los PEG a un polifenol, preferentemente un estilbenoide, más preferentemente resveratrol, un glucósido piceido o piceido, los PEG tienen que unirse covalentemente a los BCA, un proceso conocido como pegilación. Para permitir la pegilación, se debe activar el PEG. Por ejemplo, los "PEG activados" se pueden acoplar a compuestos polifenólicos, como un medio para unir un aditivo enlazado que mejora la biocompatibilidad a soportes fijos o para solubilizarlos en fluidos acuosos. Los ejemplos disponibles comercialmente para "PEG activados" son:

PEG hidrazida: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂-CO-NH-NH₂,

Sal de HCl de metoxi PEG amina: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂-CH₂-NH₂HCl,

Metoxi PEG propionaldehído: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂-CH₂-CHO,

Metoxi PEG tioles: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂-CH₂-SH,

Metoxi PEG vinilsulfona: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂-CH₂-SO₂-CH=CH₂,

Metoxi PEG maleimida,

Metoxi PEG carbonato de nitrofenilo: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-CO-O-C₆H₄-NO₂,

Metoxi PEG carbonato de succinimidilo,

Metoxi PEG succinimidil carboximetil éster,

Metoxi PEG succinimidil carboxil éster,

Metoxi PEG succinimidil carboxipentil éster,

Aminoalquil PEG: CH₃O-(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_{n'}-NH₂.

La expresión "fluido de terapia peritoneal" (PTF) se usa en la presente solicitud para referirse a un fluido que puede usarse en una terapia peritoneal. Las terapias peritoneales abarcan, por ejemplo, nutrición peritoneal, diálisis peritoneal, desintoxicación peritoneal en caso de insuficiencia hepática o abuso de drogas, tratamiento del cáncer peritoneal primario y secundario, tratamiento de infecciones peritoneales y peritonitis, tratamiento peritoneal pre o postoperatorio o administración peritoneal de tratamientos sistémicos. Un "fluido de diálisis peritoneal" (PDF) es un "fluido de terapia peritoneal" (PTF) que se utiliza para la diálisis peritoneal.

La terapia peritoneal se lleva a cabo aplicando un fluido terapéutico peritoneal en el peritoneo. Como ingrediente activo, un fluido terapéutico peritoneal de la invención puede comprender un compuesto polifenólico o un glicósido de un compuesto polifenólico o un derivado de estos compuestos. En esta descripción se describen otros posibles ingredientes.

10 Las expresiones "fluido de terapia peritoneal" (PTF) y "fluido de diálisis peritoneal" (PDF) se usan particularmente en la presente solicitud para referirse a una solución acuosa que comprende cantidades fisiológicas de varios electrolitos en concentraciones comparables a las de la sangre.

El fluido de terapia peritoneal (PTF) puede comprender uno o más de los siguientes componentes:

- Sodio, preferiblemente en una cantidad de (aproximadamente) 90 a (aproximadamente) 150 mEq/L;
- Potasio, preferiblemente en una cantidad de (aproximadamente) 0 a aproximadamente 5 mEq/L;
- Calcio, preferiblemente en una cantidad de (aproximadamente) 0 a (aproximadamente) 6 mEq/L;
- Magnesio, preferiblemente en una cantidad de (aproximadamente) 0 a (aproximadamente) 4 mEq/L;
- Un equivalente alcalino, tal como lactato, acetato, citrato, bicarbonato o fosfato, preferiblemente en una cantidad de (aproximadamente) 25 a (aproximadamente) 50 mEq/L; los equivalentes de álcali también pueden denominarse tampones de pH. El PTF de la invención puede contener lactato en una concentración entre 10 y 100 mM y/o bicarbonato en una concentración entre 5 y 100 mM, u otros tampones de pH fisiológicamente aceptables.
- Un "agente osmótico", tal como glucosa y maltodextrina u otras moléculas de azúcar mono y/o poliméricas, aminoácidos, ciclodextrinas, PEG u otros compuestos biocompatibles, que se pueden administrar en concentraciones suficientes para aumentar la osmolalidad, derivados de dichos compuestos y mezclas de dichos compuestos y/o sus derivados, preferiblemente en una concentración total entre 0,5 y 20% (en peso). Los agentes osmóticos comúnmente aplicados son sales, glucosa, dextrosa u oligosacáridos obtenidos de la hidrólisis limitada de polisacáridos y derivados de los mismos, preferiblemente en concentraciones entre 0,5 y 20%. Otros agentes osmóticos pueden ser polímeros de glucosa, mono o multímeros de aminoácidos, ciclodextrinas, PEG o proteínas, o composiciones de los mismos.

En la cavidad peritoneal de un paciente que necesita dicho tratamiento o diálisis se introduce y mantiene un "fluido terapéutico peritoneal" (PTF) o un "fluido de diálisis peritoneal" (PDF), durante un período de tiempo normalmente de 1 a 24 horas. Una vez realizado el tratamiento, se extrae el fluido de la cavidad peritoneal del paciente.

35 Los fluidos terapéuticos peritoneales contienen preferiblemente uno o una mezcla de varios "agentes osmóticos", para establecer la osmolalidad fisiológica. En el caso de los fluidos de diálisis peritoneal, en muchos casos la osmolalidad es más alta que la osmolalidad fisiológica para extraer en el dializado "moléculas de desecho" líquidas y de pequeño peso molecular de la sangre del paciente. Los PDF se aplican generalmente en osmolalidades entre 280 y 500 mOsm/kg.

40 En una realización adicional, un fluido terapéutico peritoneal de la invención comprende uno o más de un sacárido, en el que el sacárido puede ser un monosacárido, un disacárido, un oligosacárido o un polisacárido, o cualquier mezcla de los mismos, preferiblemente un monosacárido u oligosacárido, que es un ingrediente del PTF. En la presente invención se encontró que la solubilidad y estabilidad de un compuesto polifenólico, de una sal o de un derivado de un compuesto polifenólico, tal como un glicósido de un compuesto polifenólico, o de un derivado de estos compuestos, puede incrementarse cuando un fluido de terapia peritoneal comprende uno o una mezcla de monosacáridos y/u oligosacáridos. Los sacáridos preferidos se seleccionan de sacáridos biológicamente metabolizables o inactivos tales como fructosa, glucosa, sacarosa, maltosa o dextrinas. En los siguientes párrafos se describe una realización adicional relacionada con los sacáridos.

50 El sacárido tiene preferiblemente un peso molecular máximo de 50 kD. 1 D (Dalton) corresponde a 1 g/mol. Más preferiblemente, el peso molecular está en el intervalo de 90D a 50 kD. Dicho peso molecular es un intervalo de pesos moleculares de moléculas presentes en el sacárido. El sacárido puede ser una mezcla de sacáridos de diferentes longitudes de cadena (diferentes números de unidades de monosacáridos). Por tanto, el sacárido tiene preferiblemente una distribución de peso molecular en el intervalo de 90D a 50 kD.

El peso molecular de los oligo/polisacáridos puede variar ampliamente:

En una realización, el al menos un sacárido tiene un peso molecular de 90D a 500 D. (1 D = 1 g/mol).

En una realización, el al menos un sacárido tiene un peso molecular de 90D a 1,5 kD.

En una realización, el al menos un sacárido tiene un peso molecular de 1,5 kD a 50 kD.

En otra realización, el al menos un sacárido tiene un peso molecular de 350D a 50 kD.

Como se mencionó, el sacárido puede ser un monosacárido, un disacárido, un oligosacárido o un polisacárido, en el que un oligo- o polisacárido, o una mezcla de diferentes mono-, di-, oligo- y/o polisacáridos. Un polisacárido preferiblemente comprende, o está compuesto por, hasta 500 unidades de monosacárido como máximo.

Un monosacárido puede seleccionarse de una triosa como gliceraldehído y glucerona, una tetrosa tal como eritrosa, treosa y eritulososa, una pentosa como ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, ribulosa y xilulosa, o una hexosa tal como aloosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, psicosa, fructosa, sorbosa y tagatosa, y también puede definirse como un sacárido de un peso molecular de aproximadamente 90 a 200 D.

El término sacárido puede seleccionarse de derivados de monosacárido, tales como aminoglicósidos, tales como glucosamina, galactosamina, N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina, que pueden o no estar sulfatados en diferentes grados.

Un monosacárido puede seleccionarse además de azúcares urónicos, tales como ácido glucurónico o ácido idurónico.

15 Se puede seleccionar un disacárido de sacarosa, gentiobiulosa, laminaribiosa, gentiobiosa, rutinulosa, xilobiosa, trehalosa, β,β -trehalosa, α,β -trehalosa, lactulosa, soforosa, lactosa, celobiosa, quitobiosa o de alfa-disacáridos reductores tales como maltosa, Kojibiosa, Nigerosa, Isomaltosa, Turanosa, Maltulosa, Palatinosa (Isomaltulosa), Manobiosa, Melibiosa, Melibulosa, Rutinosa, y también puede definirse como un sacárido de un peso molecular de aproximadamente 150 a 400 D.

20 El término disacárido puede comprender además glicosaminoglican-disacáridos, preferiblemente glucosaminoglucan-disacáridos, compuestos por un aminoglucósido y un monosacárido, que pueden acetilarse o sulfatarse en diferentes grados.

25 Un oligosacárido puede ser un trisacárido o un sacárido de mayor grado de polimerización, seleccionados de un oligómero de los sacáridos citados anteriormente, un producto de hidrólisis limitada de un homopolisacárido lineal o ramificado, tal como una amilosa, amilopectina, fructano tal como inulina, glucano, galactano y manano, celulosa, goma arábica, amilosa, amilopectina, glucógeno, dextrano y hemicelulosa, un producto de hidrólisis limitada de un heteropolisacárido, tal como hemicelulosa, arabinoxilosa o pectina, o un producto de hidrólisis limitada de un polisacárido mixto, tal como almidón.

30 En una realización más específica, un oligosacárido puede ser un alfa-glucano, preferiblemente un alfa-glucano reductor, con un grado de polimerización de 3 o superior, ejemplificado por, pero no limitado a, isomaltotriosa, nigerotriosa, maltotriosa, melecitosa; maltotriulosa, rafinosa, kestosa, maltodextrinas de diferente peso molecular u otros productos de hidrólisis de alfa glucanos, tales como dextrano, glucógeno, pululano, almidón florideano, almidones, amilosa, amilopectina, almidones hidrolizados y mezclas de los mismos, preferiblemente con pesos moleculares entre 300D y 300KD.

35 El término "sacárido" también comprende derivados de un sacárido. Por lo tanto, el sacárido puede ser un derivado de un sacárido, como un sacárido oxidado, tal como un ácido sacárico, u otro ácido sacárido, tal como un sacárido que contiene grupos éster sulfúrico, un desoxi-sacárido, un sacárido acetilado o un sacárido amilado y homo y hetero-oligosacáridos correspondientes.

40 El término sacárido puede comprender además oligosacáridos y/o polisacáridos compuestos de "glicosaminoglican-disacáridos", también denominados glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos.

En una realización específica, se seleccionan alfa-glucosaminoglicanos, tales como heparinas.

En una realización, el sacárido se selecciona de glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa, un homo-oligómero de los mismos, un hetero-oligómero del mismo o una mezcla de los mismos.

En otra realización, el sacárido se selecciona de glucosa, icodextrina o una mezcla de los mismos.

45 En otra realización, el sacárido se selecciona de un alfa-glucano reductor y/o un alfa-glucano derivado reductor, ejemplificado, pero no limitado a, una heparina o un derivado de heparina, y uno o varios mono y dímeros de sacáridos.

En el marco de esta solicitud, los oligosacáridos y polisacáridos cubren los sacáridos compuestos por entre 3 y 500 unidades de monosacáridos, preferiblemente de 3 a 300 unidades de monosacáridos. En otra definición, los oligosacáridos y polisacáridos tienen un peso molecular entre 250D y 50 KD. Preferiblemente, un oligosacárido significa sacáridos compuestos por entre 3 y 20 unidades de monosacárido. Preferiblemente, un polisacárido significa sacáridos compuestos por entre 21 y 500 unidades de monosacárido.

La icodextrina, que es un tipo de maltodextrina o puede derivarse de la maltodextrina, es una mezcla polidispersa de polímeros con diferentes longitudes de cadena (2 - 300 moléculas de glucosa unidas correspondientes a un peso molecular de 350 a 50 kD), su peso molecular se caracteriza tanto por un peso molecular promedio en número (Mn) como uno promedio en peso (Mw). El peso molecular promedio en número Mn para la icodextrina varía de 5000 a

- 5 6500 Da y el peso molecular promedio en peso Mw varía de 13000 a 19000 Da (García-López et al., Peritoneal Dialysis International, vol. 29, p. 370).

En cuanto a los oligosacáridos, el peso molecular de los polisacáridos es muy heterogéneo. Por ejemplo, el Mw (método de Berry) del almidón de maíz ceroso es $2,27 \times 10^8$ Da, arroz ceroso $8,9 \times 10^7$ Da, mandioca $5,7 \times 10^7$ Da, Hylon V $2,7 \times 10^7$ Da, Hylon VII $4,8 \times 10^6$ Da y amilosa de patata $1,9 \times 10^5$ Da (Yokoyama et al., Cereal chemistry, volumen: 75, 530).

- 10 En determinadas aplicaciones, tales como las "bebidas energéticas", se anuncian polisacáridos artificiales de un tamaño de hasta 700 KD.

El al menos un sacárido puede estar presente en una concentración total de $\geq 0,02\%$ en peso (200 mg/L). Se ha demostrado que una concentración tan baja como esta concentración mejora la estabilidad de los polifenoles.

- 15 El al menos un sacárido puede estar presente en una concentración total de $\geq 0,75\%$ en peso (7,5 g/L). Se ha demostrado que tal concentración mejora la estabilidad y/o la solubilidad de los polifenoles.

El al menos un sacárido puede estar presente en una concentración total de $\geq 2,4\%$ en peso. Se ha demostrado que tal concentración mejora aún más la estabilidad y/o la solubilidad de los polifenoles.

- 20 El al menos un sacárido puede estar presente en una concentración total de $\geq 5\%$ en peso. Se ha demostrado que tal concentración mejora aún más la estabilidad y/o la solubilidad de los polifenoles.

El al menos un sacárido puede estar presente en una concentración total de $\geq 7,5\%$ en peso (75 g/L). Se ha demostrado que tal concentración mejora la estabilidad y la solubilidad de los polifenoles.

El al menos un sacárido puede estar presente en una concentración total de $\geq 20\%$ en peso (200 g/L). Se ha demostrado que dicha concentración mejora aún más la estabilidad y la solubilidad de los polifenoles.

- 25 El límite superior de concentración del al menos un sacárido es preferiblemente la concentración de saturación. Otros posibles límites superiores, que podrían combinarse con cualquiera de los límites inferiores en esta descripción, son 45%, 40%, 30% en peso.

En una realización más específica, el al menos un sacárido de un peso molecular de 90D a 500 D y está presente en una concentración total de $\geq 0,020$ (200 mg/L) como mínimo, mejorando así la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles.

- 30 En una realización más específica, el al menos un sacárido de un peso molecular de 90D a 500 D está presente en una concentración total de $\geq 0,75\%$ (7,5 g/L) como mínimo, mejorando así la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles. En una realización específica adicional, el al menos un sacárido de un peso molecular de 90D a

35 500 D está presente en una concentración total de $\geq 7,5\%$ (75 g/L) como mínimo, mejorando así la solubilidad y la estabilidad de los polifenoles. En una realización más específica, el al menos un sacárido de un peso molecular de 350 D a 50 kD está presente en una concentración total de $\geq 0,020$ en peso (200 mg/L) como mínimo, mejorando así

- 40 la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles. En una realización específica adicional, al menos un sacárido de un peso molecular de 350 D a 50 kD está presente en una concentración total de $\geq 0,2\%$ en peso (2 g/L), mejorando así la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles. En una realización específica adicional, al menos un sacárido de un peso molecular de 350 D a 50 kD está presente en una concentración total de $\geq 2\%$ en peso (20 g/L), mejorando así

45 la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles. En una realización específica adicional, al menos un sacárido de un peso molecular de 350 D a 50 kD está presente en una concentración total de $\geq 5\%$ en peso (50 g/L), mejorando así la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles. En una realización específica adicional, al menos un sacárido de un peso molecular de 350 kD a 50 kD está presente en una concentración total de $\geq 7,5\%$ en peso (75 g/L), mejorando así la solubilidad y/o la estabilidad de los polifenoles.

- 45 Pueden emplearse diferentes concentraciones del al menos un sacárido. Si está presente más de un sacárido, es decir, más de un tipo de sacárido, la concentración se refiere a la concentración total de todos los sacáridos presentes en la solución.

Si en esta descripción las concentraciones se dan en porcentaje en peso, el 1% en peso corresponde a 10 g/L.

- 50 Una concentración de dicho mono u oligosacárido de 0,02% (200 mg/L) aumenta significativamente la estabilidad de los polifenoles. Una concentración de $\geq 0,75\%$, preferiblemente $\geq 7,5\%$, más preferiblemente $\geq 20\%$ de sacáridos, preferiblemente de peso molecular de 50D a 1,5 kD, mejora la estabilidad y la solubilidad de los polifenoles. Una concentración de $\geq 0,020$ (200 mg/L), preferiblemente $\geq 0,75\%$ (7,5 g/L), más preferiblemente $\geq 2,4\%$ (24 g/L), más preferiblemente $\geq 5\%$ (50 g/L) mejora la solubilidad y la estabilidad de los polifenoles.

Los intervalos de concentración para el sacárido se pueden combinar con cualquier intervalo de concentración descrito

en este documento para un BCA. Un azúcar también puede cumplir la función de un agente osmótico, como se describe en este documento. El azúcar no está unido covalentemente al BCA, es decir, al agente reductor de la citotoxicidad. El azúcar es preferiblemente un componente disuelto de un PTF.

- 5 Los aminoácidos también pueden aumentar la solubilidad de los BCA polifenólicos y, por lo tanto, dichos BCA también se pueden aplicar a soluciones terapéuticas o de diálisis peritoneales que contengan aminoácidos. Por tanto, el fluido terapéutico peritoneal puede comprender al menos un aminoácido. Uno o más aminoácidos pueden estar presentes individualmente o como mezclas en concentraciones entre 0,01 y 10% para líquidos terapéuticos, o en concentraciones más altas, si se deben formular BCA muy concentrados.
- 10 La presente invención proporciona y reivindica fluidos de terapia peritoneal (PTF) que comprenden aditivos potenciadores de la biocompatibilidad (BCA), como se indica en las definiciones.
- Los aditivos que mejoran la biocompatibilidad se utilizan preferiblemente en concentraciones entre 0,001 mg/L y 5 g/L en el fluido de diálisis, se prefiere además una concentración de 0,001 mg/L a 1 g/L, una concentración de 0,01 a 500 mg/L es especialmente preferida.
- 15 Las concentraciones de BCA en la presente invención se miden preferiblemente después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente (que es preferiblemente 20-23°C, más preferiblemente 22°C), particularmente si el BCA es un compuesto polifenólico, una sal de un compuesto polifenólico, un glicósido de un compuesto polifenólico o un derivado de estos compuestos. Por tanto, las concentraciones de dicho compuesto corresponden a la solubilidad medida después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. La concentración se mide en un PTF de la invención. Por tanto, el BCA se puede disolver en agua. Preferiblemente, están presentes otros ingredientes de un PTF, que se mencionan en esta descripción. Si no se indica específicamente, o si no se indica específicamente lo contrario, el tiempo de agitación es de una hora. En algunos casos, se indican otros tiempos de agitación, tal como 12 horas. El hecho de que la solubilidad después de una hora de agitación no puede equipararse con una concentración máxima o absoluta se ilustra por el hecho de que, por ejemplo, la concentración de resveratrol después de 1 hora de agitación entre 10 y 15 mg/L evoluciona por encima de 24 mg/L después de 12 horas.
- 20 25 Los agentes potenciadores de la biocompatibilidad pueden ser polifenoles, preferentemente estilbenoides, tales como resveratrol; o derivados de los mismos, preferentemente glucósido-estilbenoides tales como glucósidos piceido o piceido, piceatanol o pterostilbene; o polifenoles solubilizados mediante complejación, tales como complejos de ciclodextrina-polifenoles o mediante conjugación con un resto muy soluble tal como PEG, dando como resultado polifenoles pegilados, estilbenoides preferentemente pegilados, más preferentemente resveratrol pegilado, piceido, glucósido piceido, piceatanol y pterostilbene.
- 30 En otra realización, la invención proporciona PTF que comprenden cualquier combinación de los BCA descritos anteriormente.
- En otra realización de la presente invención, se prefiere que el PTF sea un fluido de diálisis peritoneal.
- 35 40 En otra realización de la presente invención, un BCA, o varios BCA en combinación, están presentes en una concentración de 0,001 mg/L a 5 g/L. El presente inventor ha descubierto sorprendentemente que estos BCA o combinaciones de BCA reducen la citotoxicidad de los fluidos de diálisis peritoneal comúnmente aplicados, aumentando así la biocompatibilidad de los PTF.
- En una realización preferible de la invención, un BCA, o varios BCA en combinación, están presentes en una concentración de 0,001 a 1 g/L.
- 45 50 El presente inventor ha descubierto sorprendentemente que estos BCA o combinaciones de BCA reducen la citotoxicidad de los fluidos de diálisis peritoneal comúnmente aplicados, aumentando así la biocompatibilidad de los PTF.
- En una realización preferible adicional de la invención, un BCA, o múltiples BCA en combinación, están presentes en una concentración de 0,01 a 500 mg/L.
- El presente inventor ha descubierto sorprendentemente que estos BCA o combinaciones de BCA reducen la citotoxicidad de los fluidos de diálisis peritoneal comúnmente aplicados, aumentando así la biocompatibilidad de los PTF.
- En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un PTF descrito en el presente documento, utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.
- En un aspecto adicional, la invención proporciona un recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal que comprende al menos un compartimento que contiene un líquido, en el que el líquido de al menos un compartimento contiene un BCA como se mencionó anteriormente, en el que el BCA está solubilizado. El compartimento que contiene líquido puede comprender un sacárido como se describió anteriormente, en el que el sacárido se selecciona preferiblemente de glucosa, un alfa-glucano, di-, tri- u oligómeros de glucosa, maltodextrina, icodextrina o hidrolizado de un alfa-glucano polisacárido de mayor peso molecular promedio, o una mezcla de los mismos. En este aspecto, el recipiente o kit de diálisis peritoneal puede contener un BCA solubilizado en el PTF, o en uno de los fluidos que componen el PTF final.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal que comprende al menos dos compartimentos, también llamado recipiente multicompartmental, en el que al menos un compartimento contiene un BCA como se mencionó anteriormente, en el que el BCA puede estar en forma sólida o en solución líquida, solubilizado o en suspensión. Al menos un compartimento puede comprender un BCA solubilizado en forma concentrada.

- 5 Un recipiente multicompartmental comprende preferiblemente al menos un compartimento seco, que contiene uno o varios BCA en forma sólida, preferiblemente en forma de polvo, para ser solubilizados justo antes de la aplicación de la solución de PD. Al menos un compartimento adicional puede comprender un líquido. Un BCA sólido en un primer compartimento puede solubilizarse al ponerse en contacto con un líquido de uno de los otros compartimentos, justo antes de la aplicación. Un líquido de uno de los otros compartimentos puede comprender un sacárido como se describió anteriormente, en el que el sacárido se selecciona preferiblemente de glucosa, maltodextrina, icodextrina o una mezcla de los mismos, o uno de los otros sacáridos como se mencionó anteriormente.

10 En un aspecto adicional, se describe un recipiente o kit de PTF, que comprende uno o múltiples compartimentos, en el que al menos un compartimento contiene una parte de un fluido de diálisis que comprende glucosa, maltodextrina, aminoácidos PEG, ciclodextrinas o controladores osmóticos alternativos, o un derivado de los mismos, o una mezcla de cualquiera de dichas moléculas, en un fluido de diálisis como se describió anteriormente.

15 En otro aspecto más, un recipiente o kit multicompartmental puede contener al menos un compartimento que contiene un azúcar o un agente osmótico derivado de un polímero de azúcar en condiciones ácidas (pH entre 1 y 6). El recipiente o kit se puede caracterizar además porque al menos un segundo compartimento contiene una parte adicional del fluido de diálisis a pH básico, el cual, al mezclarse con el fluido del primer compartimento, reconstituye un PTF con un pH entre 6,5 y 8, preferiblemente entre 6,8 y 7,5.

20 El peso molecular en la presente invención se mide preferiblemente mediante cromatografía de permeación en gel (GPC), preferiblemente cromatografía de permeación en gel con detección por difusión de luz e índice de refracción (GPC-RI-MALLS). Con estos métodos se pueden determinar varias unidades de polisacárido, que corresponden a un grado de polimerización. En los ejemplos se da un método más detallado, pero no limitante.

25 Breve descripción de las figuras

- Fig. 1 Las pruebas comparativas de PDF después de 48 horas dan como resultado una reducción de la conversión de resazurina a reorufina;
- Fig. 2 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, resveratrol, polidatina, PEG, solución de PD nº 1;
- Fig. 3 Resultados de la conversión de resazurina a reorufina, resveratrol, polidatina, PEG, solución de PD nº 2;
- 30 Fig. 4 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, resveratrol, polidatina, PEG, solución de PD nº 3;
- Fig. 5 Resultados con medio testigo;
- Fig. 6 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, resveratrol en diferentes soluciones de PD;
- Fig. 7 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, piceanol en diferentes soluciones de PD;
- Fig. 8 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, pterostilbene en diferentes soluciones de PD;
- 35 Figura 9a, b Resultados de conversión de resazurina a reorufina, piceido en diferentes soluciones de PD;
- Fig. 10 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, ácido cafeico en diferentes soluciones de PD;
- Fig. 11 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, luteolina en diferentes soluciones de PD;
- Fig. 12 Resultados de conversión de resazurina a reorufina, delphinidina en diferentes soluciones de PD;
- 40 Fig. 13 Resultados de la expresión de VEGF peritoneal en ratas Sprague-Dawley después de 2 a 4 semanas de diálisis peritoneal con solución de PD nº 4 en ausencia o presencia de resveratrol 40 µM (concentraciones medias y desviaciones estándares).

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones de la presente invención:

Ejemplos

Medida del peso molecular

- 45 Los sacáridos se disuelven en agua extrapura en una concentración del 0,5% (p/v). Las soluciones se calientan a 95°C durante 30 minutos. Los polímeros se analizan utilizando los siguientes dispositivos: sistema de cromatografía Alliance (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, EE. UU.), Detector de difusión de luz DAWN-EOS (Wyatt Technology, Santa Barbara, EE. UU.) Con $\lambda_0 = 658$ nm y 16 detectores en el intervalo de ángulos de 14,4 a 163,3°, celda de flujo K5.

Los polímeros se fraccionan en una precolumna y tres columnas que tienen los intervalos de separación 300-10⁴, 5 × 10⁴-2 × 10⁶ y 10⁶-10⁸ (SUPREMA-Gel, PSS Polymer Standards Service GmbH, Mainz, Alemania). Se inyectan 100 µL de solución. El fraccionamiento tiene lugar a una temperatura de 30°C y un caudal de 0,8 mL/min con NaNO₃ 0,05 M como eluyente. Para analizar la distribución de pesos moleculares de las muestras se utiliza el programa Astra V 5.1.8.0 (de Wyatt Technology, Santa Barbara, EE. UU.). Se puede usar el mismo procedimiento cuando se mide el peso molecular de otros compuestos distintos de los sacáridos.

Soluciones de diálisis

De acuerdo con esta invención, se proporcionan fluidos de diálisis peritoneal que contienen una osmolalidad suficiente para provocar la difusión de agua y productos de desecho a través del peritoneo después de la infusión del fluido de diálisis peritoneal en la cavidad peritoneal de un paciente. Además de un agente osmótico o una combinación de agentes osmóticos, el presente fluido de diálisis peritoneal contiene cantidades de varios electrolitos fisiológicamente importantes en concentraciones comparables a las del plasma. En la parte de definiciones de esta patente se ha descrito un fluido de diálisis peritoneal adecuado.

Tabla I

Sol. De PD	PD nº 1 StaySafe®	PD nº 2 Physioneal®	PD nº 3 Extraneal®	PD nº 4 StaySafe®
Osmolalidad (mOsm/kg)	346	485	284	486
Agente osmótico (%) p/v	Glu	Glu	Ico	Glu
	1,25	3,86	7,5	4,25
Sodio (mEq/L)	132	132	133	132
Calcio (mEq/L)	3,5	1,75	3,5	3,5
Magnesio	0,5	0,25	0,5	0,5
Cloruro	96	101	96	96
Lactato	40	10	40	40
Bicarbonato		25		
	pH 5,5	pH 7	pH 5,5	pH 5,5
BCA ensayado	/, R, P, PE	/, R, P, PE	/, R, P, PE Pa, Pt, CA, Lu, De	/, P, Pa, Pt, CA, Lu, De

15

Leyenda de la Tabla I

Soluciones ensayadas para su aplicación como fluidos de diálisis peritoneal. Abreviaturas: Glu, glucosa; Ico, icodextrina; OsAg, agente osmótico; BCA, "agente potenciador de la biocompatibilidad" añadido. Concentraciones en % (p/v) y mEq/L; osmolalidad en mOsm/kg. Los BCA ensayados son: Los estilbenoides resveratrol (R), piceido (olidatina) (P), piceatanol (Pa), pteroestileno (Pt); el ácido fenólico ácido cafeico (CA); los flavonoides luteolina (Lu), quer cetina (Qu), delfinidina (De); PEG 1450 Carbowax (PE).

Leyenda de la Tabla I

Soluciones ensayadas para su aplicación como fluidos de diálisis peritoneal. Abreviaturas: Glu, glucosa; Ico, icodextrina; OsAg, agente osmótico; BCA, "agente potenciador de la biocompatibilidad" añadido. Concentraciones en % (p/v) y mEq/L; osmolalidad en mOsm/kg. Los BCA probados son: R resveratrol, P piceido y PE PEG 1450 Carbowax.

La Tabla I muestra los fluidos de diálisis peritoneal, comparados para ensayar el efecto de reducción de la citotoxicidad mediante la adición de los BCA ensayados. El estudio implica la evaluación de adiciones de BCA a las soluciones de PD en diferentes concentraciones.

30 Se eligió la solución StaySafe 1.25 para mostrar el impacto del pH ácido a una concentración baja de glucosa en un entorno de tampón con alto contenido de lactato. Se eligió Physioneal 3.86 para mostrar el impacto de una alta concentración de glucosa a pH fisiológico en un entorno de tampón de lactato bajo. StaySafe 4.25 fue elegido para mostrar un desafío combinado de pH ácido y alta concentración de glucosa. Se eligió Extraneal para comparar la diferencia de glucosa y maltodextrina a pH ácido y a alta concentración de lactato.

35 Los ejemplos muestran que la adición de BCA específicamente seleccionados aumenta la biocompatibilidad de los PDF comercializados actualmente. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que la adición de tales "agentes potenciadores de la biocompatibilidad" aumentará la biocompatibilidad a largo plazo de cualquier solución terapéutica y/o de diálisis peritoneal, más específicamente de tales soluciones que contienen azúcar y/o agentes osmóticos

derivados de polímeros de azúcar o similares, y esto incluso en casos y modelos en los que determinadas soluciones de diálisis no presentan citotoxicidad inmediata y/o muy baja formación de AGE.

Las soluciones se aplican a diferentes experimentos de toxicidad en ausencia o presencia de BCA específicamente seleccionados, para mostrar que los BCA, que ejemplifican la presente invención, disminuyen los efectos secundarios citotóxicos y, de este modo, aumentan la biocompatibilidad, en comparación con las soluciones de referencia sin tales BCA.

5 Toxicidad

Los siguientes experimentos comparan la citotoxicidad de las soluciones de referencia en ausencia o presencia de BCA de esta invención, para mostrar una biocompatibilidad aumentada de las soluciones de diálisis en presencia de BCA de esta invención.

10 Ejemplos 1, 2, 3 y 4

Comparación experimental de diferentes soluciones de diálisis con respecto a su efecto sobre las células mesoteliales peritoneales de ser humano, aplicando el siguiente protocolo.

Cultivo de células

Procedimiento experimental

15 Se adquirieron células mesoteliales peritoneales de ser humano (HPMC) de Zen Bio Inc. y se cultivaron en matraces de cultivo celular utilizando los medios de los proveedores. Se cosecharon HPMC casi confluentes mediante trisnización, se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos revestidas con colágeno (Corning) y se dejó que se adhirieran durante la noche. El medio se cambió a dos veces diluido con solución de diálisis durante 48 hasta 72 horas.

20 La viabilidad celular se estableció aplicando el ensayo de resazurina promega, siguiendo el protocolo de los proveedores. Las células vivas son metabólicamente activas y pueden reducir la resazurina colorante no fluorescente a la resorufina colorante fuertemente fluorescente. La producción de fluorescencia es proporcional al número de células viables en un amplio intervalo de concentraciones. Esto también permite el cálculo de la tasa de proliferación de células capaces de una división celular consecutiva. La resazurina se reduce eficazmente en las mitocondrias, lo que la hace también útil para evaluar la actividad metabólica mitocondrial. Para la relación dosis-respuesta, la viabilidad relativa se representó frente a las concentraciones del elemento de ensayo.

25 En el caso de Piceido, la concentración de ATP intracelular se determinó con el ensayo CTG. Para ello, se eliminó completamente el medio de todos los pocillos mediante aspiración, se añadieron 60 µL de reactivo CTG a cada pocillo y se incubó durante 5 min a temperatura ambiente mientras se agitaba por vaivén suavemente (50 rpm). Utilizando un contador de múltiples etiquetas Victor3 1420, se midió la luminiscencia emitida producida en el ensayo CTG. Para la relación dosis-respuesta, la luminiscencia absoluta (sustraído el fondo) se relacionó con el control negativo (medio) y los valores de viabilidad relativa se representaron gráficamente frente a las concentraciones del elemento de ensayo. Para la relación dosis-respuesta, la luminiscencia absoluta (sustraído el fondo) se relacionó con el control negativo (medio) y los valores de viabilidad relativa en presencia de BCA se representaron frente a las concentraciones de BCA.

30 Todos los ensayos se realizaron en formato dúplex utilizando el mismo cultivo celular.

35 Resultados

Ejemplo 1

Los ensayos comparativos de PDF después de 48 horas dan como resultado una disminución de la conversión de resazurina a reorufina, lo que se traduce en una disminución de la viabilidad celular. Véase la Fig. 1.

Ejemplo 2

40 La adición de BCA seleccionados de esta invención restableció parcialmente la conversión de resazurina a reorufina, que se interpreta como resultado de una citotoxicidad disminuida, debido a la aplicación de los BCA ensayados. Los compuestos se añadieron a 9 diluciones ($C_{max} = 500 \mu M$) junto con las soluciones de PD ensayadas o el Medio testigo. La incubación fue de 48 horas.

45 Los resultados con la Solución PD n° 1 se presentan en la Fig. 2.

El resveratrol mejora la viabilidad celular de las células HPMC hasta en un 20%. Piceido (polidatina) muestra mejoras menores.

Los resultados con la Solución PD n° 2 se presentan en la Fig.3.

El resveratrol mejora la viabilidad celular de las células HPMC hasta en un 40%. Piceido (polidatina) muestra mejoras menores.

Los resultados con la Solución de PD nº 3 se presentan en la Fig.4.

El resveratrol mejora la viabilidad celular de las células HPMC hasta en un 40%. PEG muestra mejoras menores.

El testigo medio se presenta en la Fig.5:

En medio testigo, sin estrés citotóxico, el resveratrol, piceido (polidatina) y PEG no tienen un efecto significativo sobre la viabilidad celular hasta la Cmax.

En conclusión, se obtuvo un fuerte efecto del resveratrol reduciendo la citotoxicidad de las tres soluciones de diálisis peritoneal ensayadas y un efecto menor de piceido. Una posible explicación de un efecto relativamente más débil del piceido es que el piceido debe convertirse primero en resveratrol u otro compuesto activo biológico mediante enzimas que están presentes en el peritoneo. Por lo tanto, los presentes inventores mostrarán un efecto más fuerte de piceido en un modelo animal.

Para la solución de PD nº3, se observó un efecto de disminución de la citotoxicidad del PEG. Se usó PEG simplemente como testigo en los experimentos realizados por los presentes inventores y no se tiene explicación para esta observación.

Ejemplo 3

La adición de resveratrol a BCA seleccionados restableció parcialmente la conversión de resazurina en reorufina, en un ensayo por triplicado, lo cual se interpreta como resultado de una citotoxicidad disminuida, debido a la aplicación del BCA ensayado. En esta serie, se añadió resveratrol 5 minutos antes de la aplicación de las soluciones de ensayo, en 9 diluciones (Cmax = 500 µM). La incubación fue de 72 horas. Los resultados se presentan en la Fig. 6.

El resveratrol mejora la viabilidad de las células HPMC expuestas a la Solución PD nº1 hasta en un 84%. El resveratrol mejora la viabilidad de las células de HPMC expuestas a la Solución PD nº2 hasta en un 28%. El resveratrol mejora la viabilidad de las células HPMC expuestas a la Solución PD nº3 hasta en un 105%.

Ejemplo 4

La adición de BCA seleccionados, a saber, de los estilbenoides piceatanol (Pa), pteroestilbeno (Pt), piceido (Polidatina) (P); el ácido fenólico ácido cafeico (CA); los flavonoides luteolina (Lu), delfinidina (De); restableció parcialmente la conversión de resazurina a reorufina, o restableció parcialmente la concentración de ATP intracelular, lo que se interpreta como resultado de una citotoxicidad disminuida, debido a la aplicación del BCA ensayado. Los elementos de ensayo se ensayaron a 3 repeticiones por concentración. Todos los ensayos se realizaron en formato dúplex utilizando el mismo cultivo celular. La incubación fue de 72 horas.

Los resultados con piceatanol se presentan en la Fig. 7.

El piceatanol mejora la viabilidad celular de las células HPMC, cuando se exponen a la Solución PD nº3 hasta en un 44% y cuando se exponen a la Solución PD nº4 en hasta un 40%.

Los resultados con pteroestilbeno se presentan en la Fig. 8.

El pteroestilbeno mejora la viabilidad celular de las células HPMC cuando se exponen a la Solución PD nº3 en un 183% y cuando se exponen a la Solución PD nº4 en un 118%.

Los resultados con piceido (polidatina) se presentan en las Figs. 9a y b. En esta serie experimental, el piceido mejoró la viabilidad de las células HPMC medida por la transformación de resazurina a resorufina, cuando se exponen a la Solución nº 3 hasta en un 32%, cuando se exponen a la Solución PD nº 4 hasta en un 17% (Fig. 9a). Medido por el restablecimiento de la concentración de ATP, el piceido mejora la viabilidad de las células HPMC expuestas a la Solución PD nº 4 en un 51%.

Los resultados con ácido cafeico se presentan en la Fig.10.

El ácido cafeico mejora la viabilidad celular de las células HPMC, cuando se exponen a la solución PD nº 3, hasta en un 32%. La mejora de la viabilidad celular es menor cuando las células HPMC se exponen a la Solución PD nº 4.

Los resultados con luteolina se presentan en la Fig. 11.

La luteolina mejora la viabilidad celular de las células HPMC, cuando se exponen a la Solución PD nº 3 hasta en un 56% y cuando se expone a la Solución PD nº 4 en hasta un 21%.

Los resultados con delfinidina se representan en la Fig.12.

La delfinidina mejora la viabilidad celular de las células HPMC, cuando se exponen a la Solución PD nº 3 hasta en un 57%. No se observó ninguna mejora de la viabilidad celular de la delfinidina en las condiciones experimentales aplicadas, cuando se analizaron las células HPMC expuestas a la solución PD nº 4.

Tomados en conjunto, los resultados de los ejemplos 1 a 4 indican un efecto general de los BCA ensayados aumentando la viabilidad celular de las células HPMC, cuando se exponen a soluciones de PD. Para la mayoría de los BCA, la concentración de actividad máxima varía entre 0,08 µM y 18,5 µM, pero en algunos casos concentraciones de 167, o incluso 500 µM, fueron muy eficaces. Para los expertos en la técnica, tal variabilidad de concentración con la máxima eficacia no es sorprendente, ya que refleja diferentes biodisponibilidades y afinidades por la diana. No obstante, un impacto tan general de tantos representantes de determinadas clases de compuestos naturales dentro del mismo modelo es un descubrimiento sorprendente.

Todos los compuestos ensayados (polifenoles) mostraron alguna mejora de las células HPMC cuando se expusieron a al menos una de las 4 soluciones de PD ensayadas. Todos los estilbenoides ensayados (resveratrol, piceido, piceatanol y pteroestileno) aumentaron la viabilidad celular, así como las soluciones de PD basadas en glucosa e icodextrina.

El ácido fenólico, el ácido cafeico y los flavonoides luteolina y delphinidina mejoraron principalmente las soluciones de diálisis a base de icodextrina.

Los expertos en la técnica comprenden que un modelo celular de toxicidad es un modelo relativamente frágil, y que la disminución de la toxicidad del cultivo celular medible ya depende en primer lugar de la toxicidad celular medible. Sin embargo, bajo las condiciones experimentales aplicadas, se observó un estrés general más alto debido a los PTF basados en icodextrina en comparación con los PTF basados en glucosa. Tal reto de toxicidad más fuerte nos permitió mostrar la actividad BCA de los compuestos ensayados en un intervalo más amplio de concentraciones. Los resultados de piceido muestran la variación más alta de todos los compuestos ensayados. Se cree que la necesidad de metabolización de piceido, dependiente de la capacidad metabólica de las células cultivadas, podría ser una razón para tal variabilidad. En el ejemplo 4, se logró mostrar una actividad BCA reproducible de piceido en 3 configuraciones experimentales diferentes

Ejemplo 5

Se han llevado a cabo estudios en animales como se describe en Lee et al. 2012:

Procedimiento experimental:

Se insertaron puertos de acceso peritoneal en ratas macho Sprague-Dawley. Después de una semana, las ratas comenzaron a recibir tratamiento peritoneal: 10 ratas recibieron una vez al día 20 mL de Sol nº 4, 10 ratas recibieron 20 mL de Sol nº 4 con adición de BCA seleccionado (resveratrol), durante infusiones de 2 horas. Después de 2 a 4 semanas, se abrió el abdomen, se recuperó el peritoneo y se sometió a extracción de proteínas. La concentración tisular de VEGF (pg/mL) se estableció mediante ELISA (Abcam Rat VEGF ELISA Kit, ab100787) en preparaciones de proteínas obtenidas.

Resultados

Se ha informado de un aumento de la expresión de VEGF después de la diálisis peritoneal crónica en seres humanos y modelos de rata, y se relaciona con la fibrosis y la angiogénesis como efectos secundarios del tratamiento de diálisis peritoneal a largo plazo (Zweers, 2001; Park, 2004). Los resultados del ejemplo 5 (tabla II y Figura 13) muestran que la adición del BCA seleccionado (resveratrol) disminuye la expresión de VEGF en el peritoneo de ratas tratadas con PDF estándar, lo que indica una biocompatibilidad mejorada de los PDF suplementados con BCA en el modelo animal.

Tabla II

Expresión de VEGF en tejido peritoneal después de 2 o 4 semanas de diálisis peritoneal con Solución nº 4 en ausencia o presencia de resveratrol 40 µM. Los valores entre 2 y 4 semanas fueron altamente reproducibles y, por lo tanto, se combinaron para el análisis estadístico.

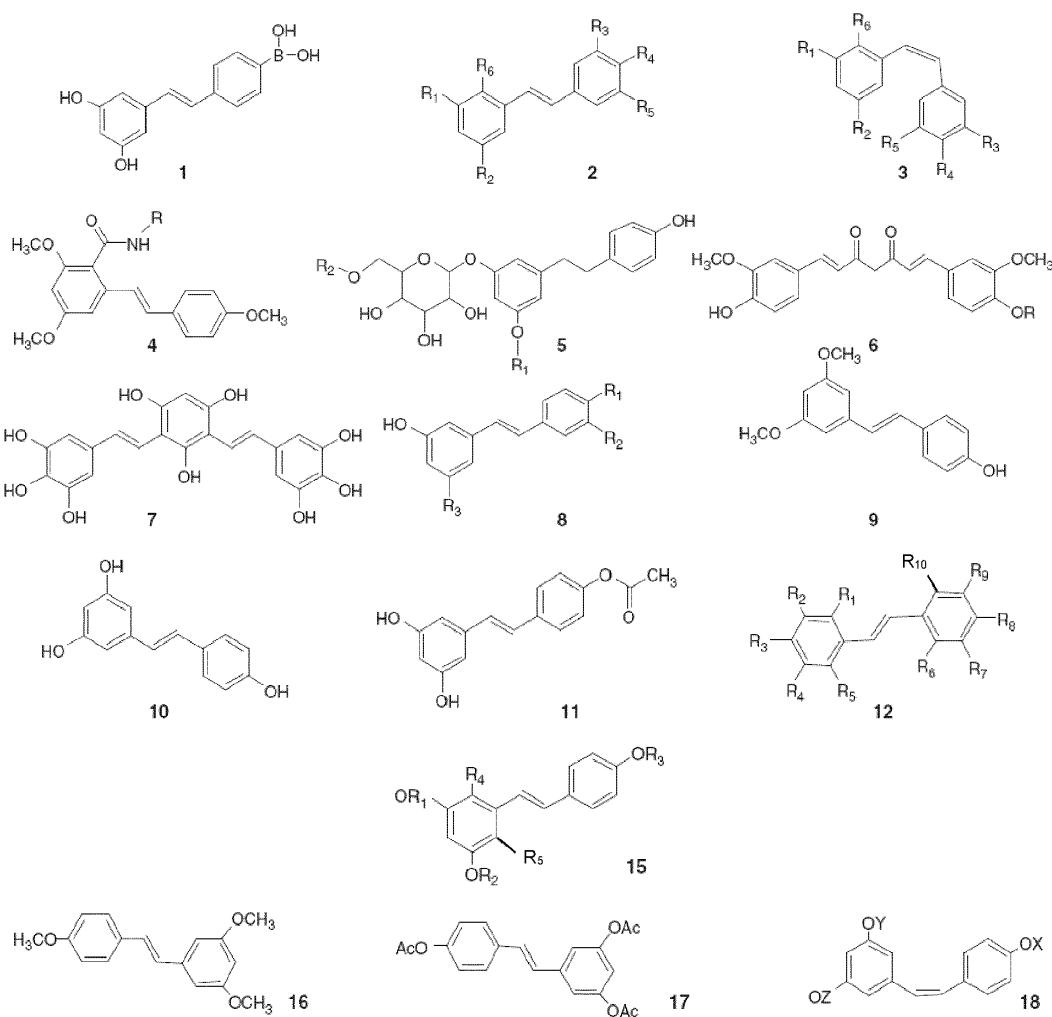
Solución de PD	Tratamiento (semanas)	Animal	Concentración de VEGF (pg/mL) en prep. prot.	Resultados estadísticos
Sol nº4	2	1	81,64	Promedio 95,18 Desv. Estand. 20,08
		2	80,21	
		3	93,52	
		4	92,56	
		5	84,42	
		6	84,42	
	4	7	136,91	
		8	95,72	
		9	77,05	
		10	125,32	
Sol nº 4 + resveratrol 40 µM	2	11	50,21	Promedio 60,94 Desv. Estand. 10,65
		12	39,99	
		13	70,88	
		14	77,84	
		15	60,12	
		16	62,02	
	4	17	63,71	
		18	57,91	
		19	68,45	
		20	58,23	
pval ensayo t				0,00065

Referencias:

- Barre, Chen, Cooker, Moberly. Adv Perit Dial. 1999; 15: 12-6.
- 5 Catalan, Reyero, Egido, Ortiz. J Am Soc Nephrol. 2001; 12 (11): 2442-9.
- Ha, Yu, Choi, Cha, Kang, Kim, Lee. Perit Dial Int. 2000; 20 Suppl 5: S10-18.
- Konings, Schalkwijk, van der Sande, Leunissen, Kooman. Perit Dial Int. 2005; 25 (6): 591-5.
- Lee, Kang, Kim, Nam, Paeng, Kim, Li, Park, Kim, Han, Yoo, Kang, 2012, Laboratory Investigation 92: 1698-1711.
- 10 Mangram, Archibald, Hupert, Tokars, Silver, Brennan, Arduino, Peterson, Parks, Raymond, McCullough, Jones, Wasserstein, Kobrin, Jarvis. Kidney International, vol. 54 (1998), págs. 1367-1371
- Park, Lee, Kim, Kim, Cho, Kim. Perit Dial Int. 2004; 24 (2): 115-22. Moriishi, Kawanishi. Perit Dial Int. 2008; 28 Suppl 3: S96-S100.
- ter Wee, Ittersum. Nat Clin Pract Nephrol. 2007; 3 (11): 604-12.
- Williams, Craig, Topley, Von Ruhland, Fallen, Newman, Mackenzie, Williams. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 470-479.
- 15 Zweers, Struijk, Smit, Krediet. 2001. J Lab Clin Med. 137 (2): 125-32.

REIVINDICACIONES

1. Fluido terapéutico peritoneal, que comprende uno o más de un agente potenciador de la biocompatibilidad (BCA) que se selecciona del grupo que consiste en un compuesto polifenólico, una sal de un compuesto polifenólico o un glicósido de un compuesto polifenólico,
- 5 para uso como fluido de diálisis peritoneal, o como fluido terapéutico peritoneal con citotoxicidad disminuida en células mesoteliales peritoneales de ser humano.
2. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 1, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad se selecciona del grupo de estilbenoides, ácidos fenólicos y flavonoides.
- 10 3. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad es resveratrol, un derivado de resveratrol, dihidro-resveratrol, piceido, piceatanol, pterostilbene, glucósido piceido, ácido cafeico, luteolina o delfinidina, en el que el derivado de resveratrol se selecciona de los siguientes compuestos 1-12, 15, 16, 17, 18:

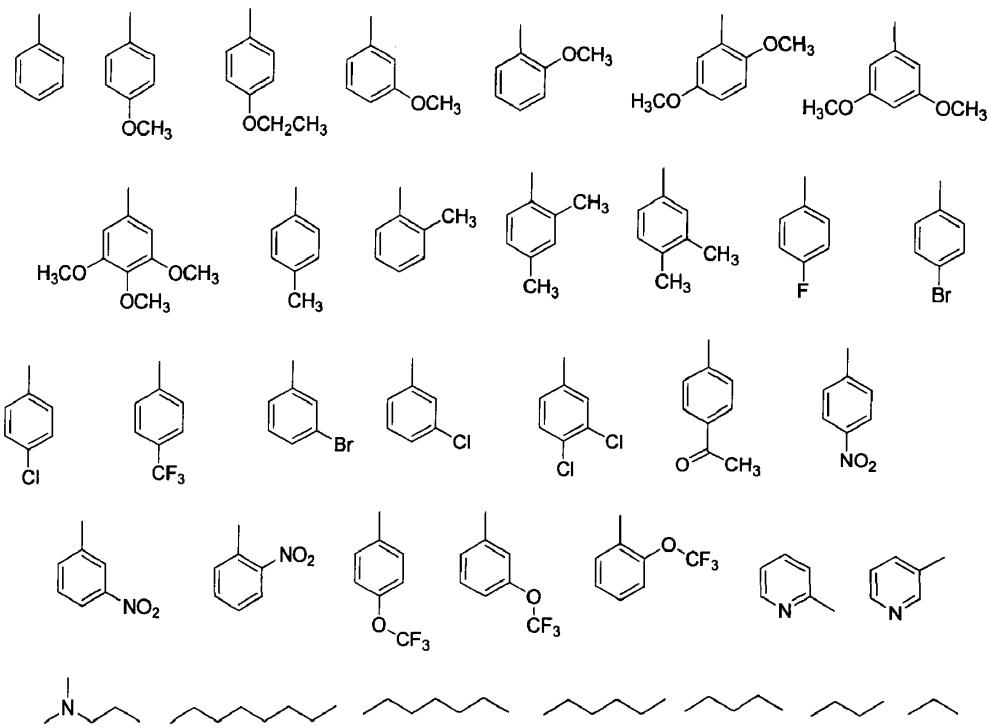


en donde en el compuesto 2 y el compuesto 3

- R1 = R2 = R4 = OH, R3 = R5 = R6 = H; o
- 20 R1 = R2 = R4 = OCH₃, R3 = R5 = R6 = H; o
- R1 = R2 = R4 = OCH₃, R3 = R5 = H; R6 = OH; o
- R1 = R2 = R3 = R5 = OCH₃, R4 = R6 = H; o
- R1 = R2 = R3 = R5 = OCH₃, R4 = H, R6 = OH; o
- R1 = R2 = R3 = R4 = OCH₃, R5 = R6 = H; o

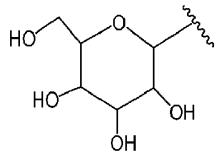
R1 = R2 = R3 = R4 = OCH₃, R5 = H, R6 = OH.

en donde, en el compuesto 4, R es uno de los siguientes restos:



en donde en el compuesto 5

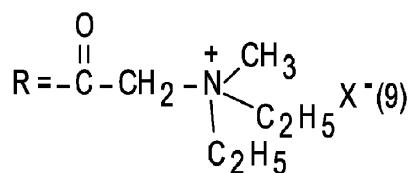
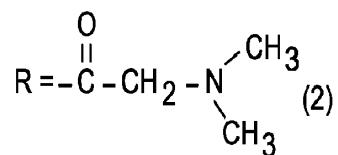
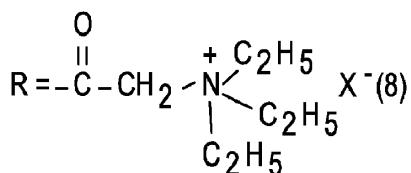
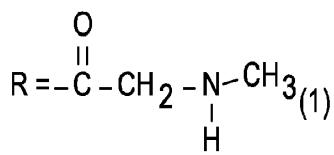
R1 es hidrógeno o un grupo de fórmula

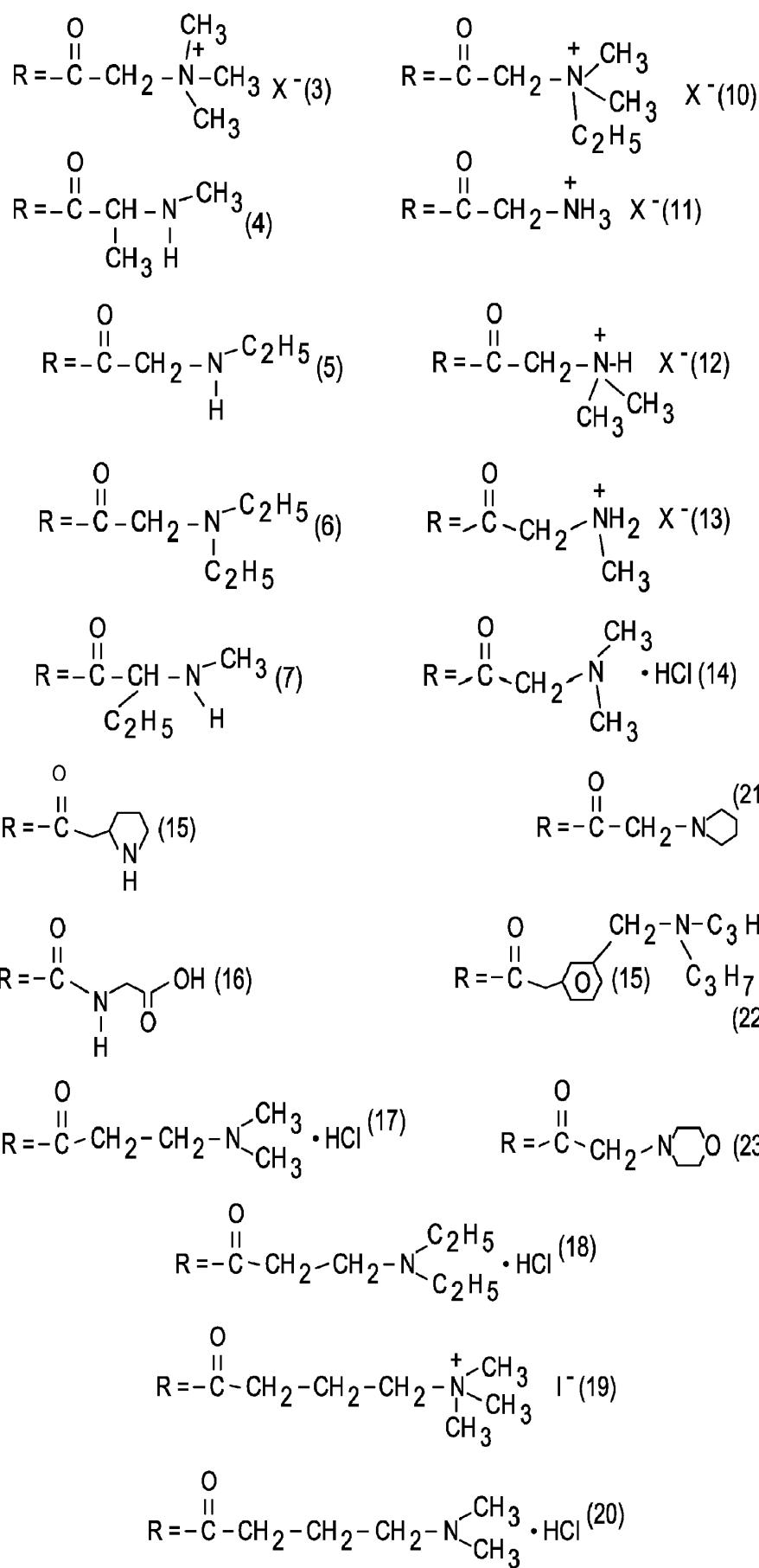


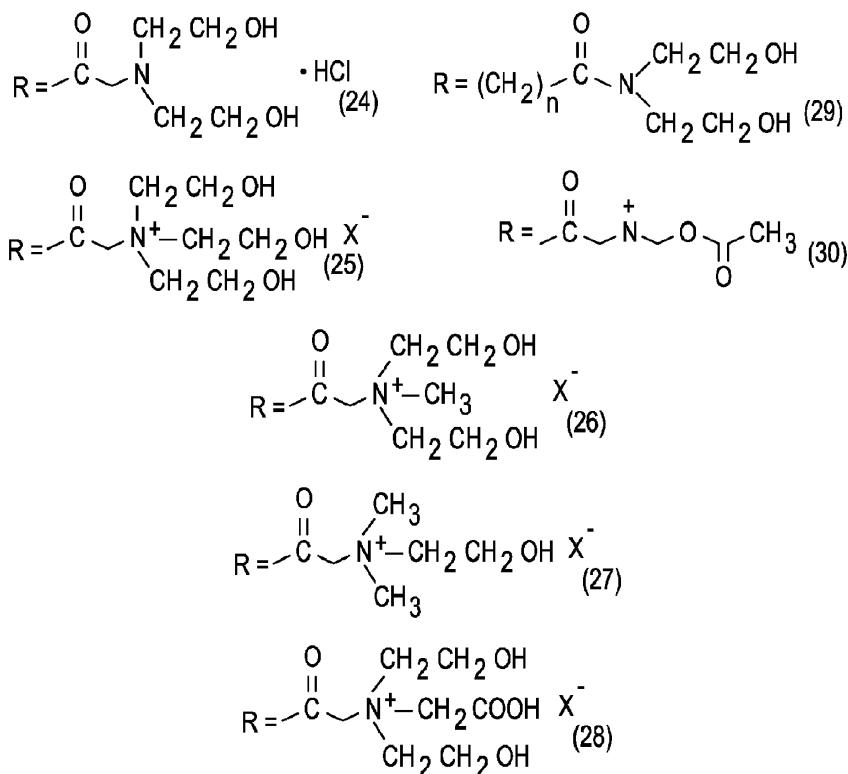
- 10 R2 es hidrógeno o forma junto con el oxígeno al que está unido un grupo acilo (-OCO-R3), en el que R3 es un grupo alquilo C1-C22 o un grupo alquenilo C2-C22,

en donde, si R2 es hidrógeno, R1 forma un grupo de la fórmula mostrada anteriormente,

en donde en el compuesto 6, R es uno de los siguientes restos:







en donde X^- es un anión soluble libre,

en donde en el compuesto 8

R1 = OCH₃, R2 = OH, R3 = O-Glucosa; o

R1 = OCH₃, R2 = H, R3 = O-Glucosa; o

10 R1 = OCH₃, R2 = OH, R3 = OH; o

R1 = OCH₃, R2 = H, R3 = OH; o

R1 = OH, R2 = OH, R3 = O-Glucosa; o

R1 = OH, R2 = OH, R3 = OH;

en donde en el compuesto 12

15 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 se eligen independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidrocarbiloxy, hidrocarbiloxy sustituido y sulfoxido; con la condición de que al menos uno de los grupos R sea un grupo hidroxilo o hidroxilo sustituido; y siempre que, si el compuesto 12 es monomérico, entonces el compuesto 12 es distinto del resveratrol,

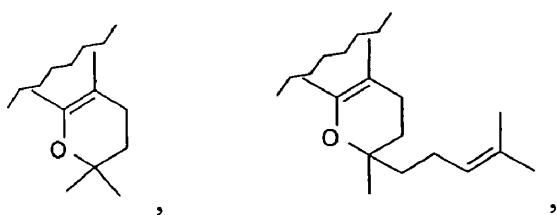
en donde en el compuesto 15

20 R1, R2 y R3, independientemente entre sí, representan H o alquilo (C₁-C₃); R4 y R5 son idénticos o diferentes y representan hidrógeno, alquilo (C₁-C₅) lineal o ramificado,

un grupo prenilo -CH₂-CH=C(CH₃)₂,

un grupo geranilo -CH₂-CH=C(CH₃)(CH₂)₂CH=C(CH₃)₂

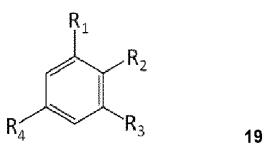
25 o R4 y R1, e independientemente R5 y R2, junto con los átomos a los que están unidos, forman uno de los siguientes grupos:



con la condición de que R4 y R5 no sean ambos hidrógeno y que cuando R1 = R2 = R3 = H, R4 y R5 no sean un grupo prenilo e hidrógeno, respectivamente,

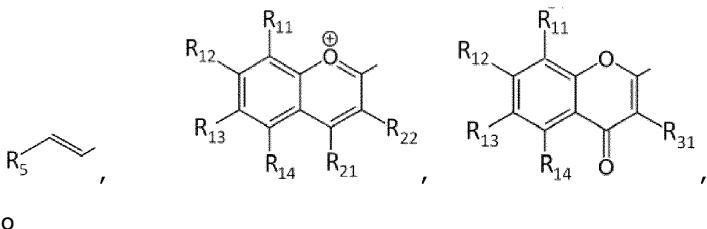
en donde, en el compuesto 18, X, Y y Z son hidrógeno o un grupo protector, siempre que al menos uno de X, Y y Z sea el grupo protector

4. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una de las reivindicaciones 1-2, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad es un compuesto de fórmula 19:

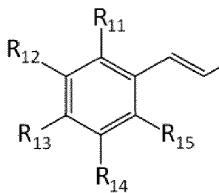


en donde en el compuesto 19

10 R4 se selecciona de uno de los siguientes grupos



o



en donde R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 y R31 se seleccionan independientemente entre sí de

15 -H, -OH, -O-R_{Alq}, -CHO, -COR_{Alq}, -COOH, -COO-R_{Alq}, -CO-NH-C_nH_{2n}-COOH, -CO-NH-C_nH_{2n}-COO⁻,

-CN, -Cl, -Br, -I, -NO₂,

-C_nH_{2n}CN, -C_nH_{2n}-Cl, -C_nH_{2n}-Br, -C_nH_{2n}-I, -C_nH_{2n}-NO₂,

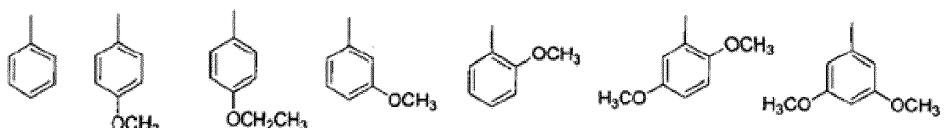
-O-PO₃²⁻, -O-PO₃H⁻, -O-PO₃H₂, -NH₂, -NHR_{Alq}, -NR_{Alq1}R_{Alq2}, -N⁺H₃, -N⁺H₂R_{Alq}, -N⁺HRA_{Alq1}R_{Alq2}, -N⁺R_{Alq1}R_{Alq2}R_{Alq3},

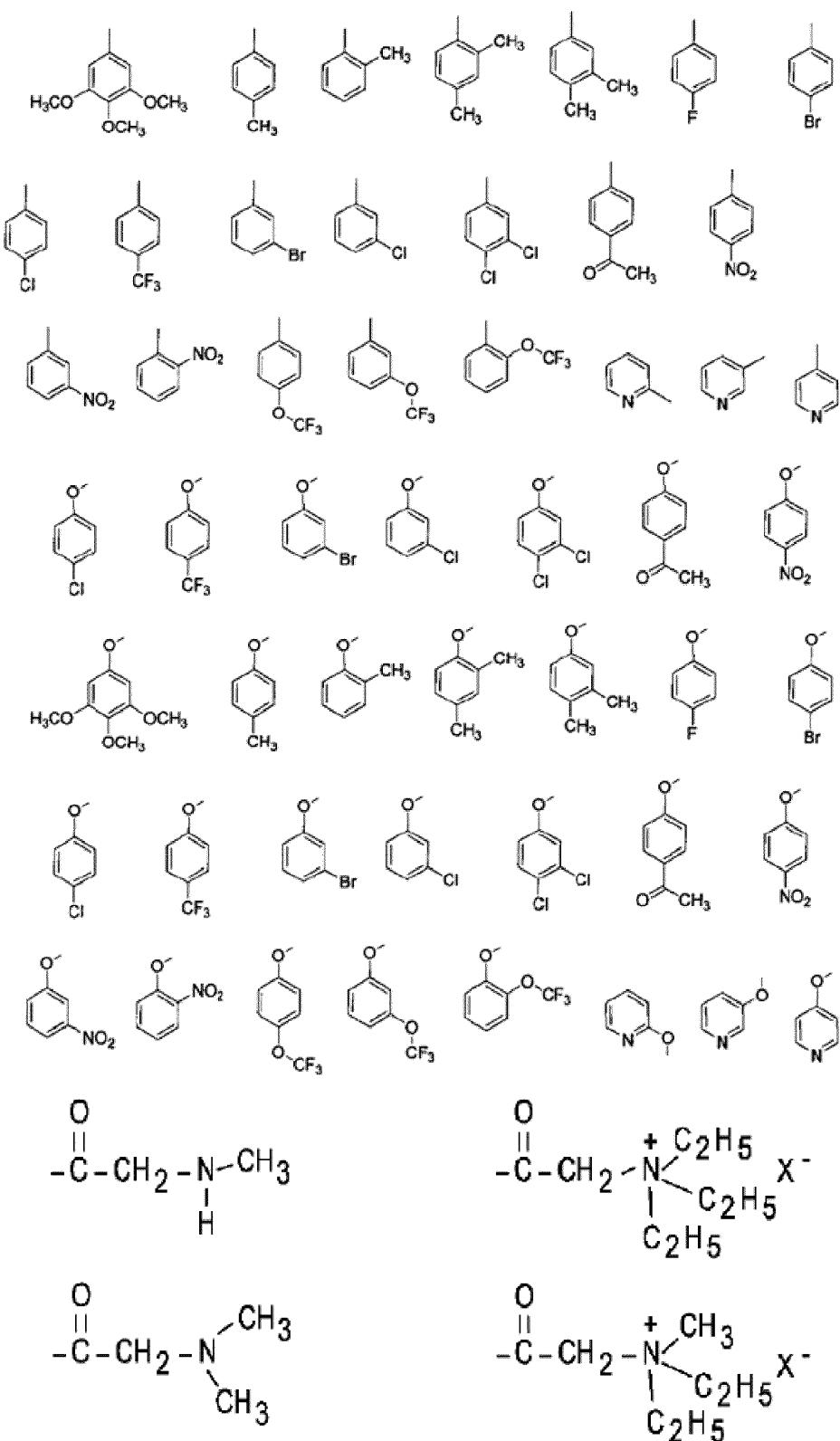
-CN, -B(OH)₂, -OCHO, -O-COR_{Alq}, -OCF₃, -O-CN, -OCH₂CN,

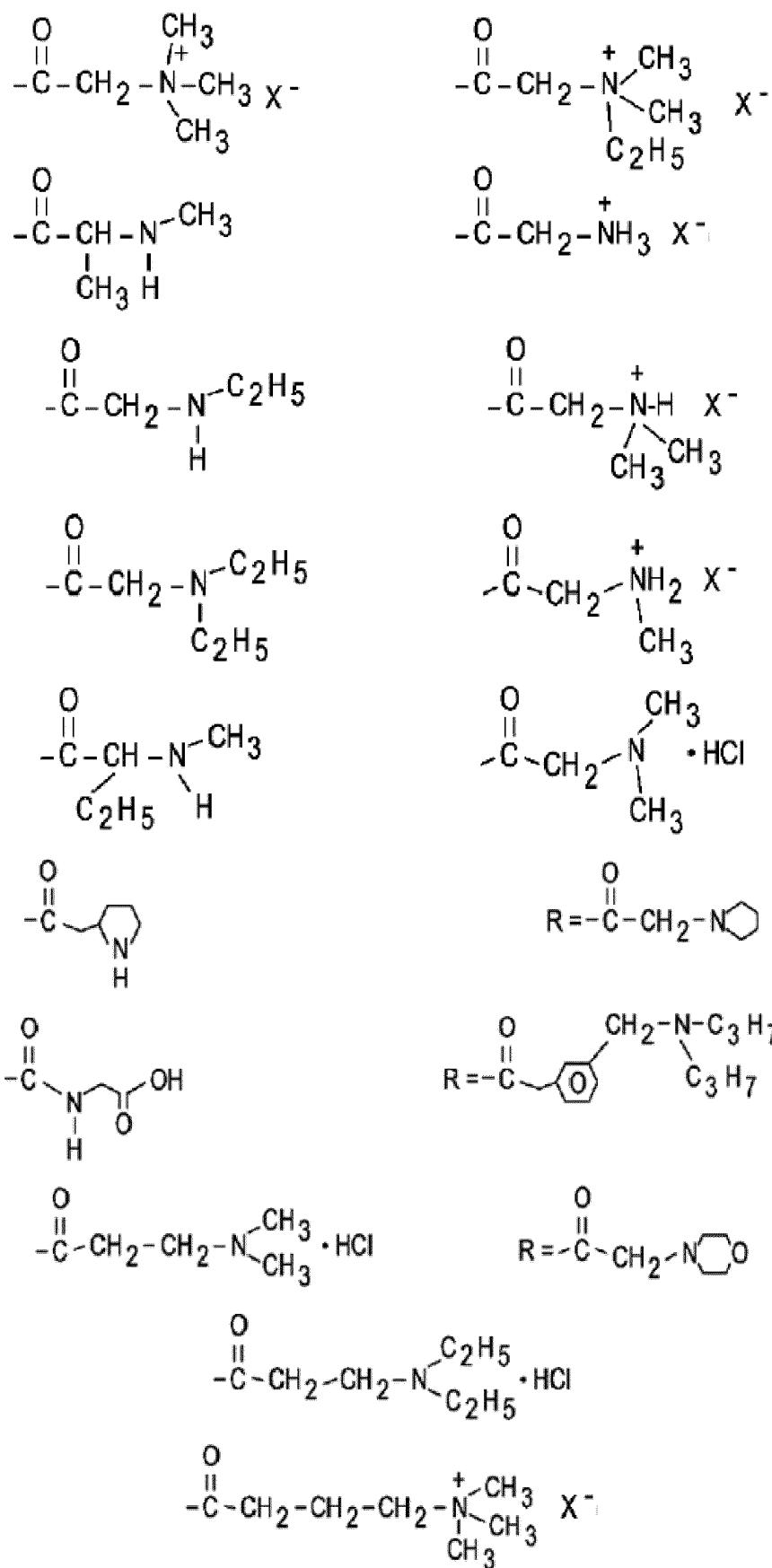
20 en donde R_{Alq}, R_{Alq1}, R_{Alq2} y R_{Alq3} son residuos alquilo que se seleccionan independientemente entre sí, preferiblemente CH₃, C₂H₅, C₃H₇ o C₄H₉,

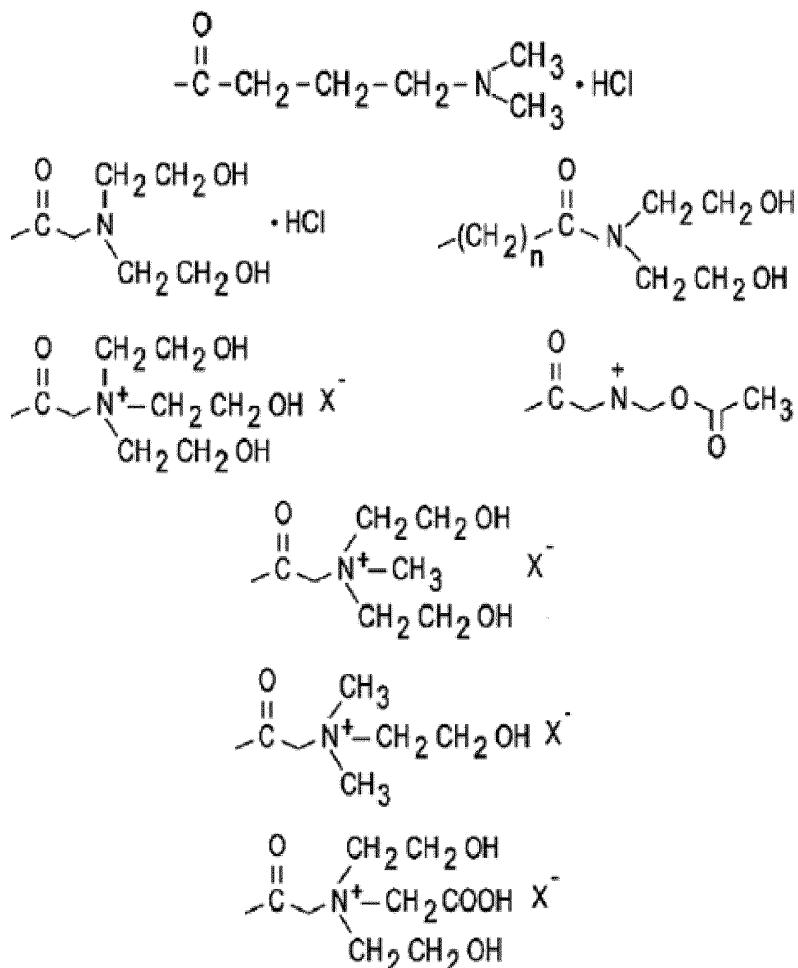
en donde, en C_nH_{2n}, n es un número entero y C_nH_{2n} preferiblemente es CH₂, C₂H₄, C₃H₆, C₄H₈;

o en donde R1, R2, R3, R5, R11, R12, R13, R14, R15, R21, R22 y R31 son, independientemente entre sí, uno de los siguientes restos:









en donde X^- es un anión soluble libre,

o en donde R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} o R_{15} son un residuo de mono u oligosacárido,

con la condición de que

- 10 al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente de $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{R}_{\text{Alq}}$, $-\text{O}-\text{COR}_{\text{Alq}}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-\text{CN}$ y $-\text{OCHO}$.

5. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 épsilon-viniferina, pallidol, trans-diptoindonesina B, hopeafenol, oxiresveratrol o 4'-metoxi-(E)-resveratrol 3-O-rutinósido, ácidos fenólicos tales como ácido gálico, ácido elágico, ácido vanílico; galato de propilo, ácido protocatecuico, ácido p-cumárico, danielona, ácido siríngico, ácido salicílico, ácido gentísico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido rosmarínico, rosmanol, ácido quínico, ácido sinápico, epi-isorosmanol, E-anetol, 3,4-ácido dimetoxicinámico, ácido ferúlico; diterpenos fenólicos tales como carnosol y ácido carnósico; cumarinas tales como cumarina, ombeliferona, herniarina, esculedol, escopoletol, escopanona, fraxetol y sus glucósidos tales como 7-O-glucosil-ombeliferona, 6-O-glucosil-esculetol, 7-O-glucosil-esculetol, 7-O-glucosil-6-metoxicumarina, dihidroxiisocumarinas tales como 6-metoximelleína, así como preniloxicumarinas tales como 7-geraniloxi-cumarina, 7-metoxi-6-(3-metil-2-buténil)-cumarina, 7-metoxi-8-(3-metil-2-buténil)-cumarina; naftoquinonas tales como 1,2-naftoquinona, 1,4-naftoquinona, 2,6-naftoquinona, alcanina, hexahidroxi-1,4-naftalenodiona, juglona, lapacol, lawsona, menatetrenona, 2-metoxi-1,4-naftoquinona, nigrosprina B, 2,3,5,7-tetrahidroxi-1,4-naftalenodiona, menadiona, 5,8-dihidroxi-1,4-naftoquinona y otras dihidroxinoftoquinonas, atovacuona; flavonoides: antoxantinas que incluyen flavonoles tales como querctina, kaempferol, miricetina, fisetina, galangina, isorhamnetina, paquipadol, rannazina, piranoflavonoles y furanoflavonoles, flavonas tales como apigenina y tangeritina, flavonoides que incluyen flavononas tales como hesperetina y naringenina, eriodictol, homoeriodictol y sakuranetina, flavonoles tales como taxifolina, dihidroquerctina y dihidrokaempferol, flavanos tales como flavan-3-ol (que incluyen catequina, galocatequina, catequina 3'-galato, galocatequina 3-galato, epicatequina, epigalocatequina, epicatequina 3-galato, epigalocatequina 3-galato, teaflavina, teaflavina 3-galato, teaflavina-3,3'-digalato, tearubigina, proantocianidinas, flavan-4-ol y flavan-3,4-diol; antocianidinas tales como cianidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, cianin-3-rutinósido y

- delfinidina-3-rutinósido; isoflavonoides que incluyen isoflavonas tales como genisteína, gliciteína y daidzeína, que además incluyen isoflavanos, isoflavenos, cumestanos y pterocarpanos estilbenoides que incluyen estilbeno y agliconas tales como piceanol, pinosilvina, pteroestilbeno o una mezcla de dos o más de los mismos.
- 5 6. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad se solubiliza mediante pegilación con polietilenglicol (PEG) o metoxi-polietilenglicol (mPEG).
7. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más agentes potenciadores de la biocompatibilidad están presentes en una concentración de 0,001 mg/L a 5 g/L.
- 10 8. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, en el que uno o más agentes potenciadores de la biocompatibilidad están presentes en una concentración de 0,05 a 20 µMol/L.
9. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende además glucosa como agente osmótico.
- 10 10. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 9, en el que la concentración de glucosa es del 0,5 al 20% en peso.
- 15 11. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más de un ingrediente que se selecciona entre los siguientes: iones de metales alcalinos, iones de metales alcalinotérreos, un agente osmótico y/o un tampón de pH.
12. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende sodio, preferiblemente en una cantidad de 90 a 150 mEq/L.
- 20 13. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende potasio, preferiblemente en una cantidad de hasta 5 mEq/L.
14. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende calcio, preferiblemente en una cantidad de hasta 6 mEq/L.
- 25 15. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende magnesio, preferiblemente en una cantidad de hasta 4 mEq/L.
16. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, que comprende uno o más de un sacárido, en el que el sacárido es fructosa, un disacárido, un oligosacárido, un polisacárido o cualquier mezcla de los mismos.
- 30 17. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 16, en el que el disacárido se selecciona del grupo que consiste en sacarosa, gentiobiulosa, laminaribiosa, gentiobiosa, rutinulosa, xilobiosa, trehalosa, β , β -trehalosa, α , β -trehalosa, lactulosa, soforosa, lactosa, cellobiosa, quitobiosa, maltosa, kojibiosa, nigerosa, isomaltosa, turanosa, maltulosa, isomaltulosa, manobiosa, melibiosa, melibiulosa y rutinosa.
- 35 18. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 16, en el que el oligosacárido es un producto de la hidrólisis de uno o más de los siguientes: almidón, amilosa, amilopectina, fructano, glucano, galactano, manano, celulosa, goma arábiga, amilosa, glucógeno, dextrano, hemicelulosa, arabinoxilosa y pectina.
19. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 16, en el que el oligosacárido es un alfa-glucano con un grado de polimerización de 3 o superior.
- 40 20. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 16, en el que el sacárido se selecciona del grupo que consiste en isomaltotriosa, nigerotriosa, maltotriosa, melezitosa, maltotriulosa, rafinosa, kestosa, maltodextrina, dextrinas, heparina, dextrano, glicógeno, pululano, almidón, amilosa, amilopectina, icodextrina y mezclas de los mismos.
21. Fluido terapéutico peritoneal para su uso según la reivindicación 16, en el que el sacárido tiene un peso molecular en un intervalo de 90D a 50 kD, 90D a 1,5 kD o 1,5 kD a 50 kD.
22. Fluido terapéutico peritoneal para uso según la reivindicación 16, en el que el uno o más de un sacárido está presente en una concentración total de $\geq 0,02\%$ en peso (200 mg/L), $\geq 0,75\%$ en peso o $\geq 2,4\%$ en peso.
- 45 23. Fluido terapéutico peritoneal para uso según una o más de las reivindicaciones precedentes, para uso en disminuir la expresión del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular en el peritoneo.
24. Fluido terapéutico peritoneal para uso según una o más de las reivindicaciones precedentes para uso como fluido terapéutico peritoneal, en el que la terapia peritoneal se selecciona entre nutrición peritoneal, desintoxicación peritoneal en caso de insuficiencia hepática o abuso de drogas, tratamiento del cáncer peritoneal primario y secundario, tratamiento de infecciones peritoneales, tratamiento de peritonitis, tratamiento peritoneal pre o

posoperatorio y administración peritoneal de tratamientos sistémicos.

25. Recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal que comprende al menos un compartimento que contiene un líquido, en el que el líquido de al menos un compartimento contiene un agente potenciador de la biocompatibilidad para usar como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad está solubilizado.
- 5
26. Recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal que comprende al menos dos compartimentos, en el que al menos un compartimento contiene un agente potenciador de la biocompatibilidad para su uso como se menciona en una de las reivindicaciones 1 a 24, en el que el agente potenciador de la biocompatibilidad puede estar en forma solubilizada o puede solubilizarse por contacto con un líquido de uno de los otros compartimentos, preferiblemente justo antes de la aplicación.
- 10
27. Recipiente o kit de fluido terapéutico peritoneal según una de las reivindicaciones 25 o 26, para su uso en diálisis peritoneal.

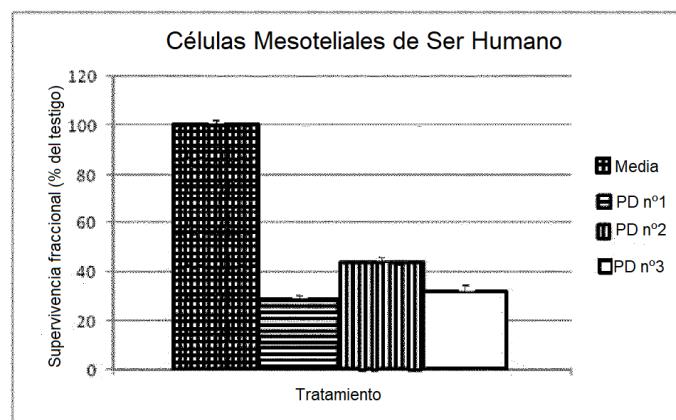


Fig. 1

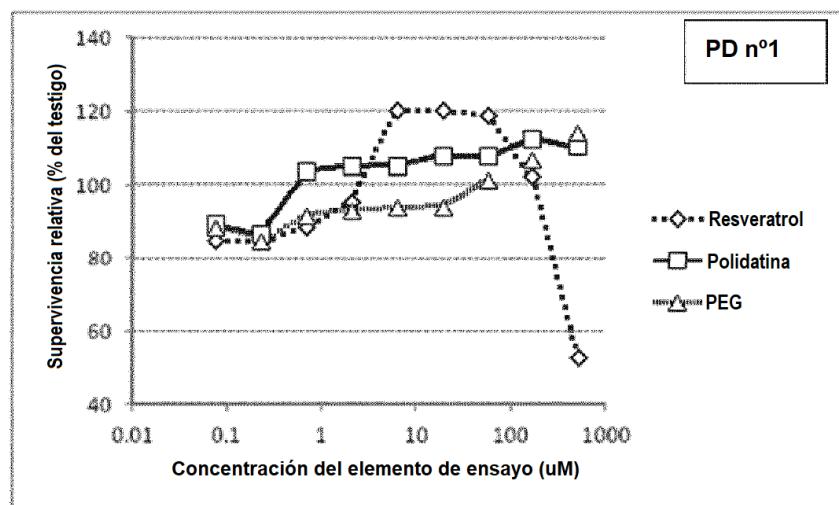


Fig. 2

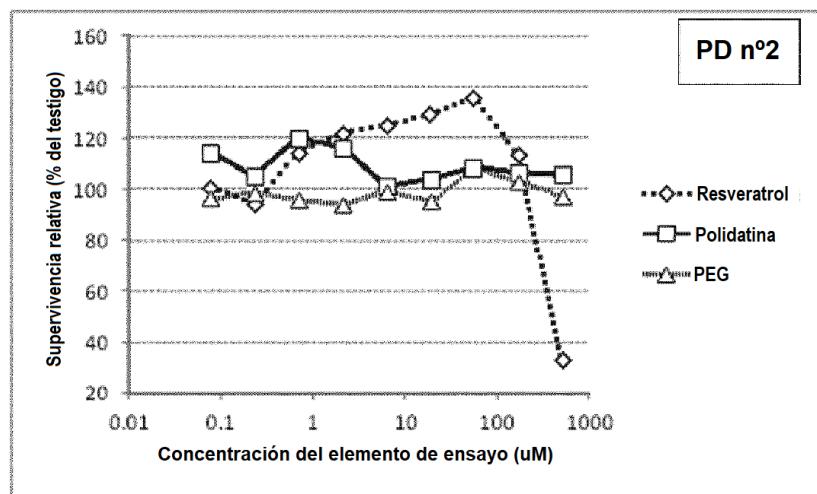


Fig. 3

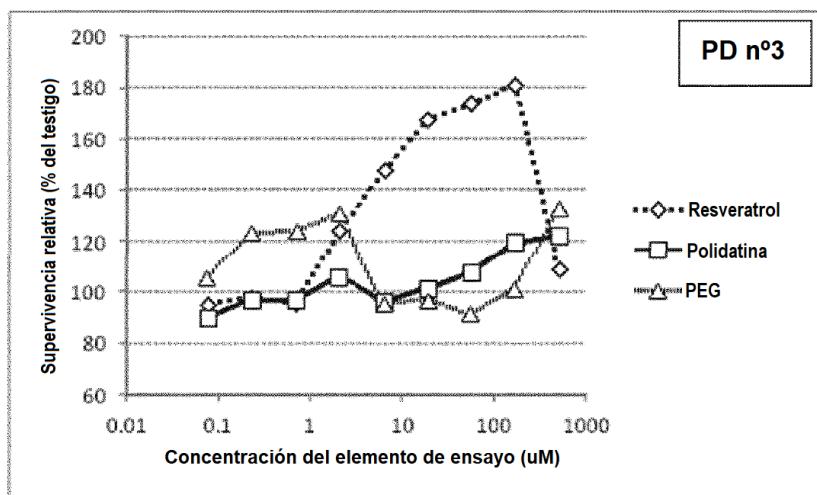


Fig. 4

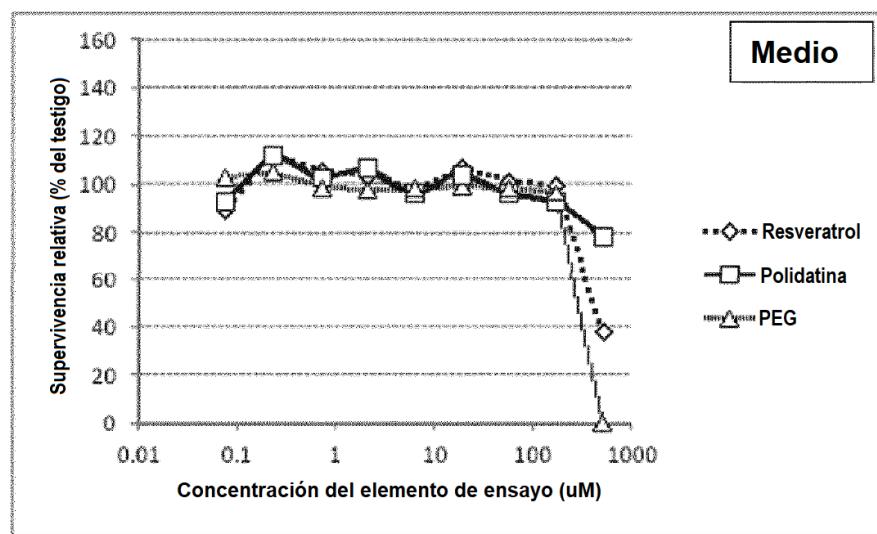


Fig. 5

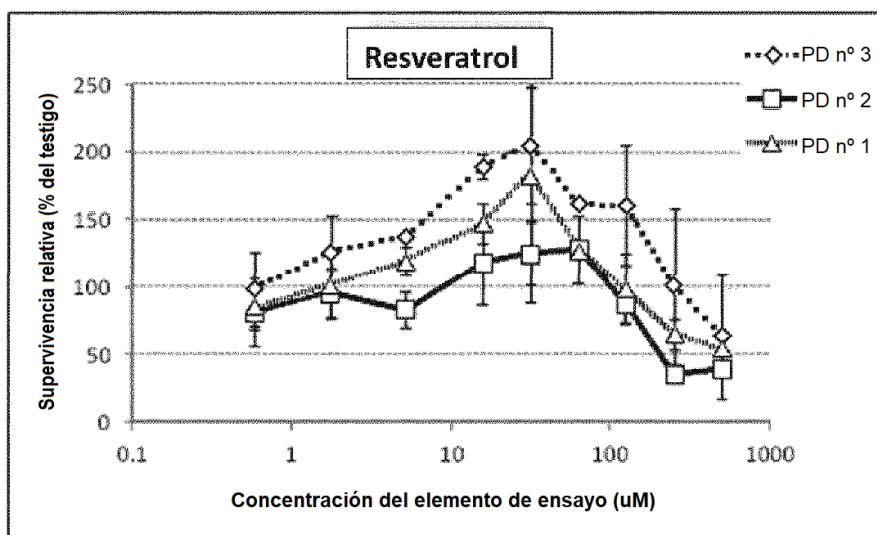


Fig. 6

Fig. 7:

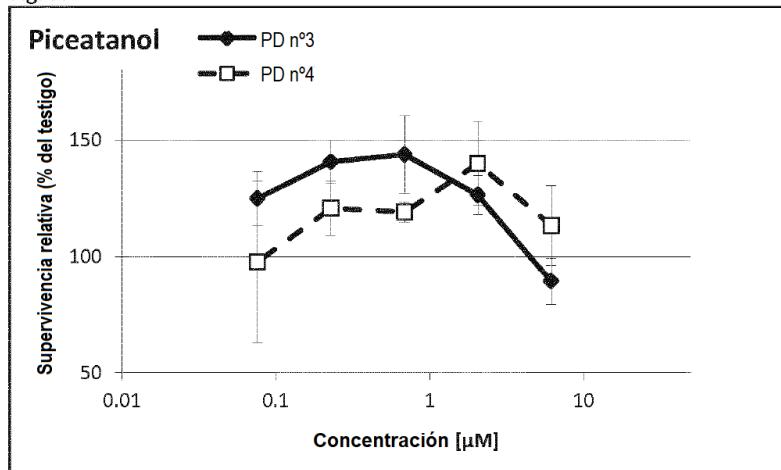


Fig. 8:

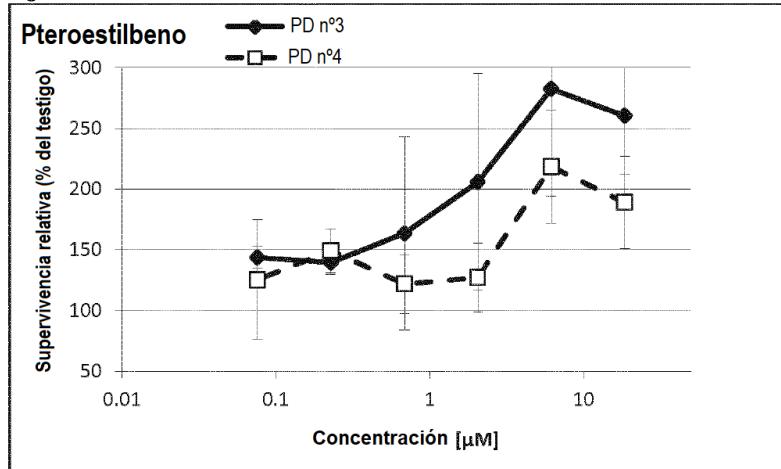


Fig. 9a:

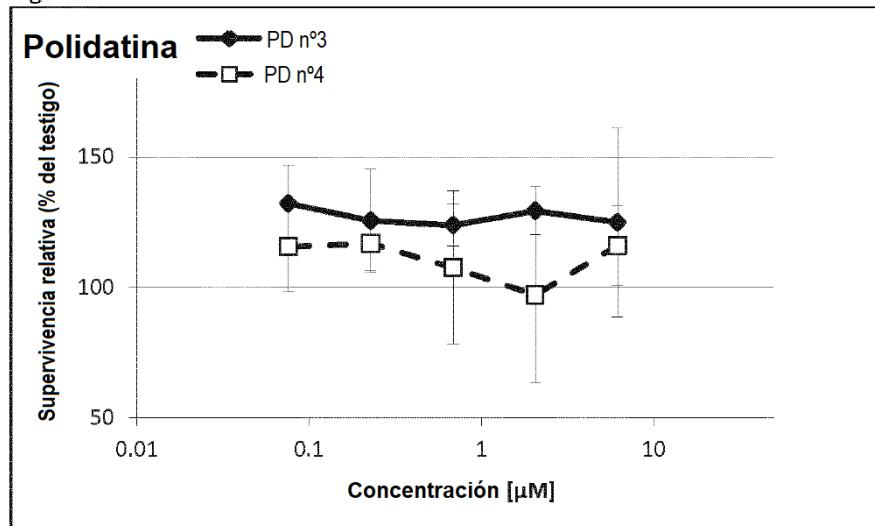


Fig. 9b:

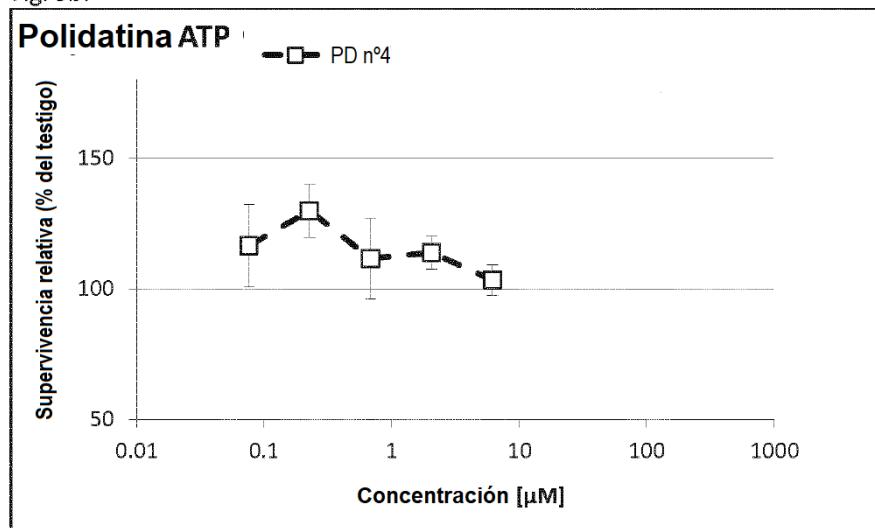


Fig. 10:

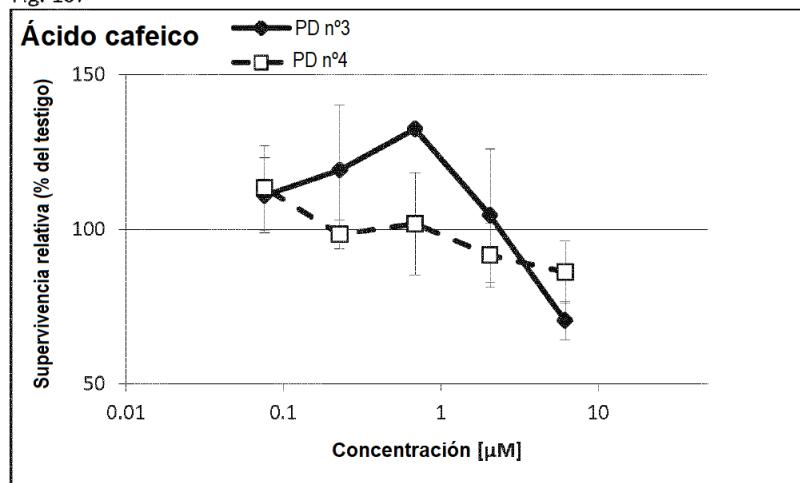


Fig. 11:

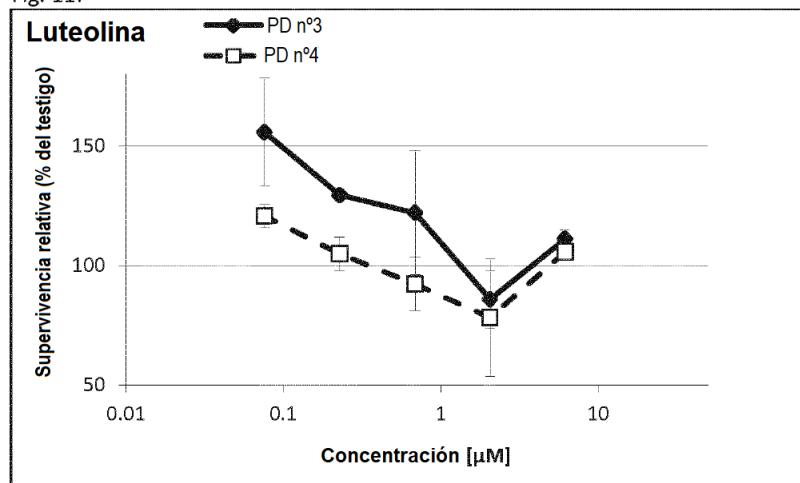
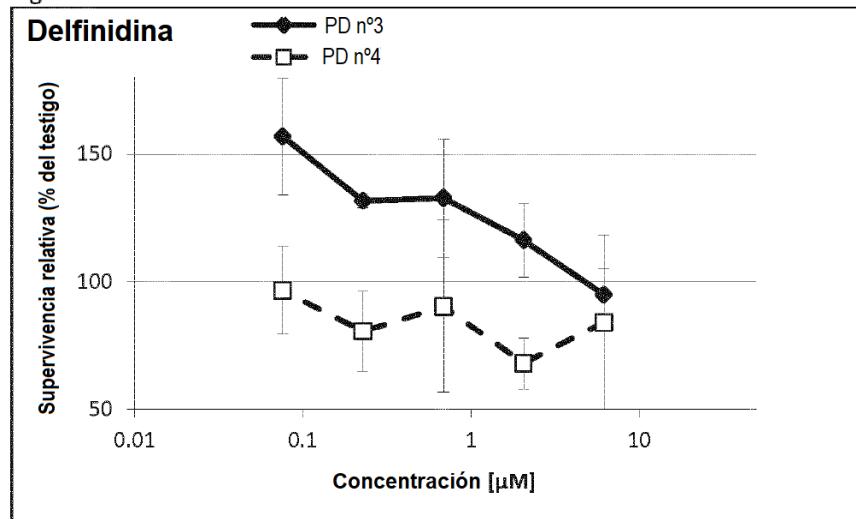


Fig. 12:



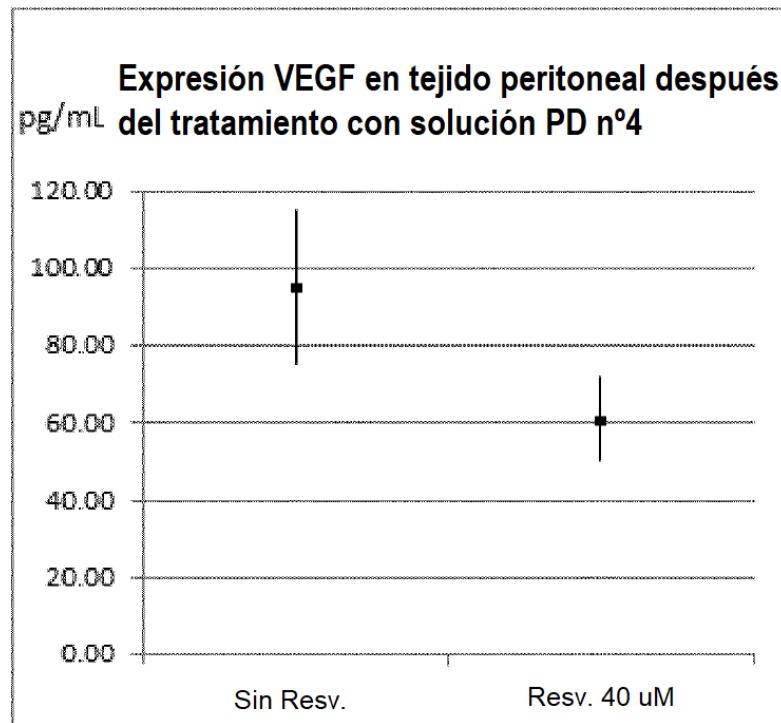


Fig. 13