



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1006260-2 B1



(22) Data do Depósito: 10/03/2010

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: SOLUÇÕES PARA HEMODIÁLISE E DIÁLISE PERITONEAL COMPREENDENDO UM OU MAIS COMPOSTOS DE CREATINA

(51) Int.Cl.: A61K 31/198; A61P 13/12.

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2009 EP 09005038.6.

(73) Titular(es): CREARENE LTD..

(72) Inventor(es): MICHAEL MÖDDEL; THEO WALLIMANN.

(86) Pedido PCT: PCT CH2010000065 de 10/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/115291 de 14/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 06/10/2011

(57) Resumo: SOLUÇÕES PARA HEMODIÁLISE E DIÁLISE PERITONEAL COMPREENDENDO UM OU MAIS COMPOSTOS DE CREATINA. A presente invenção se refere a uma solução para hemodiálise ou a um concentrado da mesma, compreendendo composto(s) de creatina, e à aplicação de composto(s) de creatina para preparação de uma solução para diálise ou de um concentrado da mesma. Além disso, a presente invenção é dirigida a um método para a preparação de soluções e concentrados para diálise contendo creatina. Em adição a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de paciente com falência renal dependentes de diálise com compostos de creatina e para fornecer uma variedade de benefícios à saúde significativos e aperfeiçoamento dos parâmetros de qualidade de vida para pacientes de diálise. Isso é alcançado por suporte e aperfeiçoamento das funções fisiológicas dos órgãos e das células dos pacientes via a entrega de compostos de creatina aos pacientes, e por proteção dos órgãos e das células (especificamente incluindo as células do sangue) destes pacientes contra efeitos deletérios de uma variedade de estressores celulares endógenos e exógenos, que estão ligados ao estado da doenças ou às modalidades tratamento clínico. Além disso, em soluções para diálise peritoneal, a creatina pode ser usada (...).

Soluções para hemodiálise e diálise peritoneal compreendendo um ou mais compostos de creatina.

A presente invenção se refere a uma solução para hemodiálise e a uma solução para diálise peritoneal ou a concentrados das mesmas, de acordo com a preâmbulo da reivindicação 1, e à aplicação de composto(s) de creatina para preparação de uma solução para diálise ou concentrado da mesma, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 15. Além disso, a presente invenção é dirigida a um método para preparação de soluções e concentrados para hemodiálise e para diálise peritoneal contendo creatina. Em adição, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de pacientes com falência renal, que dependem de tratamento de diálise, para intensificar seus níveis de creatina em células e em órgãos e para melhorar seus estados de saúde.

Finalmente, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de pacientes de diálise peritoneal com elevadas concentrações de compostos de creatina como osmólitos ativos, isoladamente ou em combinação com outras substâncias osmoticamente ativas, a fim de reduzir de maneira significativa as elevas concentrações de glicose no fluido de diálise peritoneal, que eventualmente conduzam à fibrose do peritônio e a uma indução de diabetes-II, de acordo com o preâmbulo da reivindicação 18.

20 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida ao campo de suplementação com creatina e de hemodiálise e/ou de diálise peritoneal para pacientes com falência renal, que dependem de tratamento de diálise. A creatina é uma substância natural do corpo envolvida em inúmeras funções fisiológicas e, portanto, de particular relevância para o organismo dos vertebrados, em particular o cérebro e músculos esqueléticos e cardíaco, onde a maioria da creatina está localizada em mamíferos adultos (120 a 150 g para um ser humano de cerca de 75 Kg de peso). A creatina e a fosfo-creatina são os substratos chave do sistema de creatina / fosfo-creatina – quinase, que supre as células com energia. Nas células, a creatina quinase converte de maneira reversível a fosfo-creatina (PCr) e ADP em ATP e creatina. Essa reação reversível desempenha um papel chave no metabolismo de energia de músculos esqueléticos e cardíaco, no cérebro, nas células sensoriais, por exemplo, na retina e no ouvido interno, assim como no esperma e em outras células. O sistema de creatina / fosfo-creatina – quinase tem uma dupla função. Ele representa um sistema tampão de fosfato de alta energia, imediatamente disponível, para regeneração de ATP, assim como um sistema de transporte de energia intracelular ou transporte ou entre as mitocôndrias ou os locais de glicólise até aqueles lugares onde energia seja necessária, pro exemplo, em locais de elevada atividade de ATPase (para locomoção celular, bombeamento de íons, etc). Mais especificamente, o

sistema de creatina sustenta a razão ADP/ATP celular local nas vizinhanças de ATPases e, por meio disto, assegura o funcionamento efetivo destas ATPases. A concentração de fosfo-creatina / creatina é muito mais elevado do que aquela de ADP/ATP, tem uma menor influência sobre a regulação metabólica celular e reabastece ATP sob demanda.

5 Além disso, ATP e ADP têm capacidades de difusão limitadas, enquanto que a creatina e a fosfo-creatina estão prontamente se difundindo ou a partir das mitocôndrias ou a partir de regiões de produção de ATP por glicólise para aqueles lugares, nos quais energia e ATP são necessários. Creatina nutricional ou suplementada é transportada ativamente para as células por um cotransportador de creatina-Na/K (CrT).

10 Em experimentos com animais, demonstrou-se que a deficiência de creatina conduz a anormalidades funcionais e a mudanças histopatológicas no músculo similares àquelas de pacientes com miopatias mitocondriais. Camundongos com privação de creatina quinase (no cérebro e músculos) demonstraram uma perda significativa de potência muscular e problemas relacionados ao relaxamento muscular,

15 devido ao papel chave da creatina no fornecimento do aparelho contrátil e das bombas de íons cálcio com energia. Além disso, esses camundongos transgênicos mostram fenótipos comportamentais irregulares e anormalidades histológicas nos músculos e no cérebro. Pacientes com deficiências genéticas no metabolismo da creatina apresentam severos sintomas neurológicos. Por exemplo, crianças com esses defeitos genéticos

20 exibem distúrbios de desenvolvimento, retardo na fala, autismo e epilepsia. Dependendo do tipo de defeito genético, a suplementação de creatina oral pode reverter essas anormalidades.

A suplementação de creatina tem se mostrado a desencadear efeitos protetores da célula, antioxidantes e mesmo antiapoptóticos

25 significativos, em particular para células musculares esqueléticas e cardíacas, assim como para células nervosas e da pele. Esses efeitos da creatina são benéficos para pessoas saudáveis, assim como para pacientes com diversos distúrbios musculares, neuromusculares, neurológicos e neurodegenerativos. A creatina endógena é produzida principalmente nos rins e no fígado. Especificamente nos rins, guanidino-acetato é

30 produzido a partir de arginina e de glicina e, subsequentemente, metilado por metionina ativada para produzir acetato de metil-guanidino, isto é, creatina, no fígado. A demanda humana diária por creatina é de aproximadamente 3 a 4 g, enquanto que a produção endógena está limitada a cerca de 1 a 2 g / dia. A creatina natural está disponível principalmente nos peixes e nas carnes e, em alguma menor extensão, também no leite.

35 A creatina da dieta, assimilada com o consumo de carnes e de peixes, ou a suplementação de creatina na forma de substância quimicamente pura (por exemplo, monidrato de creatina ou sais de creatina) apresentam inúmeros benefícios e vantagens para os seres humanos. Naturalmente, elas auxiliam a

compensar as deficiências crônicas de creatina dos vegetarianos. Além disso, esta última é um suplemento de dieta oficialmente autorizado para atletas, conduzindo a um estado de energia celular intensificado, que resulta em tolerância muscular prolongada, em um retardo da fadiga muscular e em uma recuperação muscular acelerada. Além disso, a suplementação de creatina mostrou-se como benéfica em inúmeras doenças musculares, neuromusculares, neurológicas e neurodegenerativas, por exemplo, falência cardíaca congestiva, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, atrofia de desuso muscular, atrofia em girar, Doença de McArdle, neuropatias diabéticas e tóxicas, doenças do sistema nervoso periférico, doenças de desmielinização e de desmielinização, doenças dos neurônios motores, lesões a nervos traumáticas, esclerose múltipla, doenças mitocondriais, distrofia muscular, distrofia lateral amiotrófica (ALS), Doença de Huntington, Doença de Parkinson, síndrome dentária de Charcot Marie, epilepsia, acidente vascular cerebral, lesões na espinha, lesão cerebral craniana, atrofia do cérebro, disfunção cognitiva (ver o documento EO 03/101402 A2), osteoporose, distúrbios da pele (ver os documentos WO 2008/073332, WO 01/00203 A1), dermatite (ver o documento WO 2009/002913), distúrbios oculares (ver o documento US 2009/0005450), encefalopatias espongiiformes transmissíveis (ver o documento WO 01/00212), distúrbios do metabolismo da glicose (ver o documento EP 0 854 712 B1).

Os efeitos positivos de suplementação de creatina são diretamente ou indiretamente baseados em seu efeito sobre o estado de energia das células, sobre sua capacidade de proteger as células e sobre sua influência antiapoptótica.

Estudos clínicos demonstraram que a creatina é segura até doses extremamente elevadas, por exemplo, de até 20 g de ingestão diária para adultos. Até hoje, nenhum efeito colateral sério é conhecido. A creatina, na forma de monidrato de creatina, é um pó branco que pode ser armazenado à temperatura ambiente. Em soluções aquosas ácidas, ela exibe alguma instabilidade em temperaturas acima de 60°C. Em pH neutro e resfriada, contudo, ela pode ser armazenada durante trinta dias sem perdas. Quando administrada oralmente, a maior parte da creatina passa inalterada através do ambiente estomacal ácido. Além do monidrato de creatina, que é somente moderadamente solúvel em água, inúmeros outros sais mais solúveis, como o piruvato e o citrato de creatina, estão comercialmente disponíveis. Para pessoas com níveis de creatina no corpo severamente reduzidos, uma fase de carregamento inicial com 4 x 5 g de creatina ao dia, durante um período de 7 – 10 dias, seguido por uma ingestão diária de baixa dose de 3 a 6 g, é, em geral, recomendada. Mostrou-se que a administração simultânea de creatina e glicose é benéfica a fim de compensar as perdas de energia devido à fosforilação da creatina.

A hemodiálise é usada para fornecimento de uma

substituição artificial da função renal perdida devido à falência dos rins. A diálise pode ser usada para pacientes com perda súbita, porém temporária, da função renal (falência renal aguda) ou para pacientes que careçam permanentemente da função renal (doença renal crônica de estágio 5). Quando saudáveis, os rins mantêm o equilíbrio interno do corpo de água e de minerais e removem a carga metabólica diária de produtos residuais e de toxinas a partir do sangue. Como parte do sistema endócrino, eles produzem eritropoietina e 1,25-di-hidróxi-colecalciferol (calcitriol). A diálise é um tratamento imperfeito para substituição da função renal porque ele não corrige as funções endócrinas dos rins. Ela substitui a função excretora através de difusão (remoção de resíduos) e ultrafiltração (remoção de fluidos) dos solutos. No entanto, tratamento de diálise prolongado também conduz a uma remoção por lavagem de substâncias valiosas para o corpo (minerais, vitaminas e outros compostos nutrientes), que são perdidas durante o processo de diálise, devido à falta de ressorção pelos rins. Portanto, pacientes de diálise são desprovidos de creatina porque a síntese de creatina endógena é perturbada nos rins doentes e a creatina ingerida é removida por lavagem durante a diálise.

A hemodiálise funciona com base nos princípios de (i) difusão de solutos e (ii) ultrafiltração de fluido através de uma membrana semipermeável. Em um lado da membrana semipermeável, o sangue escoar através e o dialisado escoar pelo lado oposto. Solutos de tamanhos pequenos e médios (tipicamente até 25 KDa) e fluido passam através da membrana. O escoamento em contracorrente do sangue e do dialisado maximiza o gradiente de concentração de solutos entre o sangue e o dialisado, o que auxilia a remover mais uréia e creatinina a partir do sangue. As concentrações de solutos (por exemplo, potássio, fósforo e uréia) são indesejavelmente elevadas no sangue, mas baixas ou ausentes na solução para diálise e reposição constante do dialisado assegura que a concentração de solutos indesejados seja mantida baixa neste lado da membrana. A solução para diálise apresenta níveis de minerais similares a sua concentração natural no sangue sadio. Para outro soluto, o bicarbonato, o nível na solução para diálise é regularmente ajustado em um nível ligeiramente mais elevado do que no sangue normal, para encorajar a difusão de bicarbonato para o sangue, para atuar como um tampão de pH para neutralizar a acidose metabólica que é frequentemente experimentada nesses pacientes. Os níveis dos componentes do dialisado são tipicamente prescritos por um nefrologista de acordo com as necessidades do paciente individual.

Na hemodiálise, o sangue do paciente é bombeado através do compartimento de sangue de um dialisador expondo-o através de uma membrana semipermeável ao compartimento da solução para diálise e a difusão de solutos é possível. O sangue purificado é, então, retornado via o circuito de volta para o corpo. A

ultrafiltração ocorre por aumento da pressão hidrostática através da membrana do dialisador. Isso é usualmente feito por aplicação de uma pressão negativa ao compartimento do dialisado do dialisador. Esse gradiente de pressão faz com que a água e os solutos dissolvidos se movam do sangue para o dialisado e permite a remoção de vários litros de fluido em excesso durante um tratamento de três a cinco horas típico.

Na diálise peritoneal, uma solução estéril, contendo minerais e glicose, é corrida através de um tubo para a cavidade peritoneal, a cavidade do corpo abdominal que encerra os intestinos, onde a membrana peritoneal atua como uma membrana semipermeável. O dialisado é deixado ali durante um período de tempo, para absorver produtos residuais e, então, ele é drenado para fora através do tubo e é descartado. Esse ciclo ou "troca" é normalmente repetido quatro a cinco vezes ao dia (CAPD: sigla, em Inglês, para Diálise Peritoneal Ambulatorial Contínua), e, algumas vezes, durante uma noite com um sistema automatizado (APD: sigla, em Inglês, para Diálise Peritoneal Automática). A ultrafiltração ocorre via osmose; a solução para diálise usada contém uma elevada concentração de glicose, e a pressão osmótica resultante faz com que o fluido se mova do sangue para o dialisado. A quantidade de ultrafiltração é diretamente dependente do nível de concentração de glicose ou de outras substâncias ativas osmóticas, tais como poliaçúcares (eicodextrina) ou aminoácidos. Como resultado, mais fluido é drenado do que foi instilado.

A hemofiltração é um tratamento similar à hemodiálise, porém ela faz uso de um princípio diferente. O sangue é bombeado através de um dialisador ou "hemofiltro" como na diálise, mas nenhum dialisado é usado. Um gradiente de pressão é aplicado; como resultado, a água se move através da membrana muito permeável rapidamente, "arrastando" com ela muitas substâncias dissolvidas, de maneira importante, aquelas com pesos moleculares elevados, as quais não são tão bem removidas por hemodiálise. Sais e água perdidos a partir do sangue durante esse processo são repostos com um "fluido de substituição", que é infundido ao circuito extracorpóreo durante o tratamento. A hemodiafiltração é um termo usado para descrever vários métodos de combinação de hemodiálise e hemofiltração em um processo.

Devido à perda da função excretora, o volume do sangue e a carga tóxica metabólica, que se acumula entre os tratamentos de diálise, regularmente alcança uma faixa não saudável, conduzindo a um número aumentado de distúrbios diretamente relacionados à falência renal e ao tratamento de diálise, por exemplo, hipotensão, hipertensão, espasmos musculares, fadiga, náusea, vômitos. Além disso, os elevados estresses mecânico (forças de cisalhamento) e imunológico (bioincompatibilidade de superfícies de contato), regularmente impostos ao sangue e as células do sangue no dialisador, conduz a doenças crônicas adicionais e frequentes, por exemplo, hemólise, amiloidose, desnutrição provável e morbidez e mortalidade

cardiovasculares. A perda de células do sangue fisiologicamente funcionais, por exemplo, eritrócitos e células imunológicas, devido aos estresses mecânico e químico durante o tratamento de diálise, é um problema importante para pacientes sofrendo tratamento de diálise de longo prazo regular. A escolha de materiais para o dialisador e um tratamento anticoagulante conjunto, incluindo a escolha de fluidos de diálise biocompatíveis compostos de maneira ótima, é frequentemente um fator importante influenciando a mortalidade dos pacientes.

Proteção de células e de órgãos pela creatina

Modos de ação e funções pleiotrópicas de compostos de creatina para a proteção de células e de órgãos

Efeitos anticatabólicos da creatina

Constatou-se que a creatina, de maneira geral, intensifica a proliferação de células musculares e a diferenciação de células musculares. Por exemplo, a creatina tem se mostrado a intensificar a liberação de hormônio de crescimento (GH), de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-1), assim como da própria insulina. Em adição, a creatina promove a expressão de fatores de transcrição miogênicos e afeta de maneira positiva a sinalização de células musculares por meio da via de sinalização de Akt/PKB. Finalmente, a creatina promove o recrutamento e a divisão de células satélite musculares, que são importantes para a constituição e o reparo dos músculos. Uma vez que a síntese endógena da creatina usa uma quantidade significativa da metionina ativada das células na forma de S-adenosil-metionina (SAM), a suplementação com creatina externa economiza grupos metila lábeis na forma de SAMS, os quais, então, ficam disponíveis para a síntese de proteínas, anabolismo celular e de tecidos.

Todos esses efeitos contribuem para os efeitos anticatabólicos da creatina e conduzem a um aperfeiçoamento e/ou manutenção de células musculares e de massa muscular magra, assim como resistência muscular e melhor coordenação de movimentos. Isso permanece especialmente verdadeiro em situações de desuso muscular, pelo qual é induzida a atrofia muscular. Imobilização e perda de células musculares são, de fato, problemas gerais em pacientes de diálise. A creatina tem se mostrado a prevenir tal atrofia de células musculares induzidas por imobilização e para aperfeiçoar e acelerar a reabilitação. Portanto, por prevenção de eventos catabólicos e perda de células, a suplementação de creatina também auxilia os pacientes de diálise a serem capazes de manter sua massa de células musculares e de suas funções fisiológicas, o que afeta positivamente a qualidade de vida e a mobilidade, resultando em mais independência e segurança para o paciente. Fazendo-se isso, a suplementação de creatina com compostos de creatina retarda a entrada na zona de incapacidade, estendendo assim uma plethora de parâmetros de qualidade de vida

positivos para tais pacientes de diálise.

Aperfeiçoamento do estado de energia celular de células e de órgãos

Como uma consequência de suplementação de creatina, as células assimilam creatina, que é subsequentemente fosforilada por creatina quinase intracelular para dar fosfo-creatina rica em alta energia (PCr). Por elevação dos níveis de fosfo-creatina intracelular, a suplementação de creatina melhora o estado de energia celular, isto é, por aumento da razão energia-carga de PCr/ATP e o tráfego de energia intracelular via o transporte de PCr/Cr (Wallimann et al., 2007). A creatina estimula a respiração mitocondrial e, portanto, melhora a produção de energia nas mitocôndrias. A creatina também ativa a proteína quinase estimulada por AMO (AMPK), um sensor de energia geral e quinase de estresse celular, que melhora a provisão de energia via a intensificação de assimilação de glicose e oxidação nas células. Tal carregamento de energia das células por compostos de creatina conduz a *atividade metabólica mais elevada das células e função celular aperfeiçoada*.

Prevenção de abertura de poros por permeabilidade mitocondrial, lesão de membrana e morte celular (apoptose)

A creatina previne o inchamento mitocondrial e a indução de morte celular programada (apoptose), tornando, assim, as células mais resistentes aos estresses metabólicos e ambientais. A creatina, e ainda mais assim, a fosfo-creatina, como anfifilinas, são capazes de, por interação com bicamadas de lipídeos, estabilizar membranas e células contra estresses mecânico e osmótico. Uma vez que essas células são capazes de assimilar creatina externa e expressar creatina quinase, alguma da creatina suplementada assimilada é, então, convertida em fosfo-creatina, que pode invocar a estabilização e proteção de membrana e a partir do lado intracelular da célula. Esses últimos fatos são especialmente relevantes para a proteção por creatina, fosfo-creatina ou outros compostos de creatina, de eritrócitos e de células brancas do sangue durante o processo de diálise, quanto forem impostos estresses tanto metabólico quanto mecânico sobre essas muitas células durante o processo de diálise. Portanto, a suplementação de fluido de diálise por um composto de creatina conduz a proteção de células significativa e, portanto, a um benefício de saúde para pacientes de diálise.

Efeitos antioxidantes diretos e indiretos de creatina, redução de Produtos Finais de Glicosilação Avançados (AGE) e antienvhecimento de células e de órgãos

A creatina tem se mostrado a atuar, ou diretamente ou indiretamente, como um antioxidante para células *in vitro* e *in vivo* e, portanto, exerce efeitos protetores sobre células e tecidos contra estresse oxidativo e peroxidação de lipídeos, incluindo o abaixamento de TBARS (produtos de reação de ácido tiobarbitúrico); 2008). Portanto, a creatina, de maneira geral, protege as células no corpo de inúmeros fatores de estresse. Essa proteção é especialmente relevante, novamente, para

pacientes de diálise, cujos eritrócitos e células brancas do sangue estejam mecanicamente e oxidativamente estressadas durante o processo de diálise. Portanto, compostos de creatina reduzem a anemia e o enfraquecimento da resposta imunológica, que são comumente observados em pacientes de diálise. A creatina intensifica os níveis

5 de carnosina e de anserina no músculo, compostos que estejam envolvidos na redução na Glicosilação de Proteína Avançada (AGE), que é inflingida no envelhecimento de células mais rápido. Portanto, a suplementação por compostos de creatina conduz à proteção celular e atua como intervenção antienvelhecimento também para pacientes de diálise.

10 *Redução de níveis de homocisteína por suplementação de creatina*

A suplementação de creatina tem se mostrado a reduzir os níveis de soro de homocisteína, em um modelo de animal, um fator de risco cardiovascular significativo, que também é, de maneira geral, elevado em pacientes de hemodiálise. Outro estudo mostrou uma redução de níveis de homocisteína quando da

15 suplementação de creatina em seres humanos com aproximadamente 5 g de Cr / dia. Com uma dosagem diária mais baixa de 2 g / dia, em pacientes suplementados adicionalmente com vitamina B, nenhum de tais efeitos foram vistos. Contudo, é provável que pacientes de diálise tirem proveito de suplementação de um composto de creatina em uma dosagem de 5 g ou mais por dia, com ou sem suplementação adicional por

20 complexo de vitamina B, por redução de concentração de homocisteína em seus sangues e, portanto, diminuam o risco de lesão cardiovascular e endotelial, que é um sério problema em pacientes de diálise.

Adição de creatina osmoticamente ativo torna possível reduzir a concentração de glicose em fluido peritoneal

25 A creatina é uma substância osmoticamente ativa e, portanto, a concentração de glicose necessária para se obter a osmolaridade necessária para fluidos de diálise peritoneal pode ser reduzida de maneira significativa, aliviando, assim, a bioincompatibilidade de exposição crônico a elevados teores de glicose do peritônio, que, eventualmente, pode conduzir à fibrose do peritônio e ao diabetes-II, com

30 todos os seus efeitos negativos para a saúde.

Outras ações de creatina sobre as células e os órgãos

É óbvio ao leitor esclarecido que a creatina atua como um suplemento natural pleiotrópico. Portanto, é provável que haja muitos mais efeitos positivos da creatina sobre as células e os tecidos, que não tenham sido ainda descritos

35 e que ainda estejam esperando para serem constatados. Por conseguinte, é autoentendido que os pacientes de diálise eventualmente também tirariam proveito daqueles efeitos. Para uma revisão detalhada sobre a creatina e seu impacto fisiológico sobre seres humanos saudáveis e doentes, ver o artigo de Theo Walliman, "Kreatin –

warum, wann und für wen?", Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin, 5/08, p. 29-40, 2008, o qual é aqui incorporado por referência.

Proteção celular por compostos de creatina relevante para pacientes de diálise

Proteção de função celular renal residual por compostos de creatina

5 Pacientes de hemodiálise frequentemente ainda exibem alguma função renal residual e, nesse caso, a creatina, devido a seus efeitos protetores de células e antiapoptóticos, podem proteger as células renais e interromper ou retardar a degeneração adicional e a morte celular nos rins.

Proteção das células do sangue: eritrócitos e células imunológicas por compostos de creatina

10 Durante o processo de diálise, as células do sangue são submetidas a estresses metabólico, mecânico, osmótico e oxidativo e a outros estresses, que podem conduzir à perda de função celular e à morte celular. Portanto, em pacientes de diálise, a creatina carregará energeticamente as células do sangue, protegerá as
15 células contra os estresses metabólico e oxidativo e protegerá suas membranas contra o estresse mecânico, contrabalançando, assim, a perda de células vermelhas do sangue, e, em conjunto com a eritropoietina (EPO), atuará de maneira sinérgica para prevenir a anemia, um problema comumente encontrado em pacientes de hemodiálise. Entretanto, uma vez que se sabe que a EPO causa sérios efeitos colaterais, pela adição de creatina,
20 que protege os eritrócitos contra a hemólise, menos EPO é necessária para o tratamento de pacientes de hemodiálise e, portanto, a probabilidade de efeitos colaterais relacionados à EPO é diminuída em pacientes de hemodiálise por suplementação de creatina.

25 Em adição, as células brancas do sangue, isto é, as células do sistema imunológico, também serão protegidas pela creatina e pela fosfo-creatina contra perda de energia, devida ao desprovimento de creatina, e, por estabilização das membranas celulares, protegerá essas células contra o estresse mecânico. Portanto, a creatina manterá a função celular apropriada e fortalecerá o sistema imunológico do paciente, que é de fundamental importância também para pacientes de hemodiálise.

30 Proteção de músculos e células musculares por compostos de creatina

Devido a seus efeitos anticatabólicos (por aumento de secreção de hormônio de crescimento e fatores de diferenciação muscular), suplementação por compostos de creatina melhora a massa das células musculares, a função, proliferação e diferenciação das células musculares e, finalmente, o desempenho
35 global das células musculares (geração de força), parâmetros que são parâmetros de qualidade de vida altamente relevantes para pacientes de hemodiálise, que, em geral, perdem peso do corpo, massa muscular e força muscular.

Proteção e manutenção, por compostos de creatina, do cérebro e das células

cerebrais contra toxinas urêmicas

Os efeitos neuroprotetores de compostos de creatina são bem documentados (para revisão, ver Andres et al., 2008) e é óbvio que os pacientes de diálise também estão tirando vantagem da proteção do cérebro e das células nervosas por creatina, resultando em níveis de fadiga mais baixos, memória e função de aprendizado aperfeiçoadas e bem-estar geral.

Em adição, sabe-se que as toxinas urêmicas influenciam negativamente a função e a morfologia cerebrais, e os compostos de creatina são neuroprotetores em uma extensão significativa em face destas toxinas, algumas das quais tem sido demonstrado afetam a síntese de creatina e o transporte de creatina no cérebro, a suplementação de creatina está exercendo seu efeito neuroprotetor em face de tais toxinas e, portanto, também aperfeiçoando a função cerebral e a qualidade de vida de pacientes de diálise.

Proteção e manutenção de células ósseas por compostos de creatina

A creatina intensifica a proliferação, diferenciação e mineralização de células ósseas, contrabalançando, assim, a osteoporose, a osteopenia e a doença óssea adinâmica, problemas frequentemente encontrados em pacientes de diálise.

Efeitos antienvelhecimento por compostos de creatina sobre células e órgãos

A suplementação por compostos de creatina conduz à proteção das células do corpo e dos tecidos contra o estresse oxidativo, a peroxidação de lipídeos, os produtos finais de glicosilação avançada (AGE's). Esses mecanismos protetores de creatina são verdadeiros também e importantes igualmente para os pacientes de diálise.

Creatina como um suplemento essencial para pacientes de diálise

Os pacientes de diálise, em geral, são catabólicos e desprovidos de energia, assim como desprovidos de creatina em seus músculos esqueléticos e no coração, bem como em outros tecidos e células. O último é devido a uma síntese endógena reduzida nos rins de acetato de guanidino, o precursor de creatina, assim como assimilação alimentar mais baixa de creatina por pacientes de diálise, comparados aos comedores de carnes saudáveis. Nesse caso, a creatina se destaca como sendo um nutriente essencial para pacientes de diálise e creatina adicionada externamente é absolutamente necessária para a função fisiologicamente normal do corpo e de órgãos nesses pacientes.

Ao invés de se forçar os pacientes de diálise a consumir 5 – 20 g de pó de creatina diariamente por ingestão oral, a creatina é adicionada diretamente ao fluido de diálise a partir do qual ele é absorvido (não percebido pelo paciente) para o sangue e, dali, via o transportador de creatina, para os órgãos alvo, tais como músculos,

cérebro e tecido nervoso, etc. Por adição de creatina somente ao fluido de diálise, tanta creatina é assimilada pelas células quanto seja necessária para preencher as reservas de creatina celulares e o restante da creatina permanece no fluido de diálise. A vantagem de tal tratamento é que esses pacientes não são onerados por uma sobrecarga de creatina, o que pode ser o caso, se a creatina fosse tomada oralmente. Sob as últimas circunstâncias, o excesso de creatina tomada oralmente tem que ser eliminada e pode representar um ônus para o organismo dos pacientes. Se, contudo, a creatina for suplementada ao fluido de diálise, cada paciente, dependendo de seu estado em creatina, estiver tomando somente tanta creatina quanto for necessária para encher suas reservas de creatina celulares, e nenhuma eliminação de creatina é necessária e nenhum ônus extra é infligido no sistema dos pacientes.

Adição de creatina osmoticamente ativa permite redução significativa da concentração de glicose no fluido de diálise peritoneal

Para a diálise peritoneal, a concentração muito elevada de glicose ou de outros osmólitos, que, potencialmente, apresentam efeitos negativos, por exemplo, exposição à concentração de glicose constantemente elevada presente no fluido peritoneal, aumenta de maneira significativa, nos pacientes de diálise, a formação de Produtos Finais de Glicosilação Avançados (AGE's), a perda de função de transporte do peritônio e, finalmente, aumenta as chances de aumento de peso e de se adquirir diabetes-II. Uma vez que a creatina é uma substância osmoticamente ativa, a concentração de glicose no fluido de diálise pode ser diminuída, de maneira significativa, se a creatina, ao invés, for adicionada, neste caso preferivelmente, na mais elevada concentração possível, por exemplo, até 24 – 25 g de creatina por litro de fluido de diálise, em uma temperatura do corpo de 37°C. Por esta invenção, efeitos colaterais prejudiciais causados por exposição a altos teores em glicose do paciente de diálise a este mesmo fluido, podem ser reduzidos. Como um exemplo, concentrações de creatina próximas ao respectivo limite de solubilidade, nas temperaturas exigidas, são adicionadas para essa finalidade para reduzir, de maneira significativa, a concentração de glicose, mas que retenham a osmolaridade necessária para a diálise peritoneal. Durante um ajuste de diálise peritoneal típico, o fluido de diálise peritoneal de 2 – 3 litros é substituído 4 – 5 vezes, isto é, entre 8 – 15 litros de fluido peritoneal são usados por paciente e tratamento, tal que o peritônio do paciente seja exposto a um total de 8 x 25 a 15 x 25 g menos de glicose, correspondendo a 200 g a 375 g menos de glicose, do que com o tratamento de diálise peritoneal regular. Essa redução de glicose é altamente significativa. A creatina também pode ser combinada com outros compostos osmoticamente ativos, tais como betaína, aminoácidos, mono- ou poliaçúcares de glicose ou outros compostos de açúcar, tal que glicose possa ser ainda mais reduzida.

Essa estratégia tem duas vantagens em uma: primeiro, a

creatina é usada como osmólito para substituir a glicose, e, segundo, ao mesmo tempo a creatina necessária é transportada através do peritônio e é absorvida pelos órgãos alvo do paciente. Essa combinação é nova e torna possível que a diálise peritoneal ambulatorial crônica (CAPD) ou a diálise peritoneal automática (APD), como uma opção
5 mais simples e mais barata de tratamento de diálise, quando comparada à hemodiálise, pode ser usada durante um período de tempo muito mais prolongado, para o tratamento de pacientes de falência renal crônica, comparado aos tratamentos convencionais.

Rotas de suplementação de creatina para pacientes de diálise

As rotas de entrega de creatina variam de acordo com as
10 necessidades específicas dos pacientes e com as modalidades do ajuste clínico. A creatina pode ser entregue via uma rota oral, intraperitoneal, intravenosa ou pelo fluido de hemodiálise.

1) Para suplementação de creatina oral

A faixa específica de suplementação de creatina oral para
15 pacientes de diálise seria similar aquela usada por atletas. A faixa recomendada de ingestão de creatina diária seria em uma dosagem de 1 – 20 g de creatina por dia (como monidrato de Cr ou outros compostos contendo Cr, sais de Cr ou análogos de Cr) tomados oralmente em forma de um pó, tabletes e solução aquosa ou como uma suspensão. O esquema de suplementação preferido permitiria que 5 – 20 g de creatina
20 ou de análogos de creatina por dia durante um período de fase de carregamento de 7 – 14 dias, seguido por uma fase de manutenção de 2 – 5 g de creatina por dia durante um quadro de tempo não limitado ou tão longo quanto necessário. A suplementação oral também pode ser combinada com suplementação de creatina via fluido de diálise.

2) Para diálise peritoneal e/ou hemodiálise

25 a) *Adição de creatina diretamente ao fluido de diálise final para diálise peritoneal ou hemodiálise*

A novidade da presente invenção e de sua concretização preferida consiste na adição de creatina (Mr 131,13 Dalton), monidrato de creatina, sais contendo creatina ou análogos de creatina, diretamente à solução para diálise final. A
30 faixa terapêuticamente efetiva específica de concentrações de creatina para esta aplicação é de 0,05 mM/L a 20 mM/L de concentração final de creatina como monidrato de creatina ou outros compostos contendo creatina, sais de creatina ou análogos de creatina, adicionados em sua forma sólida (pó) ao fluido de diálise final, imediatamente antes de usar, para evitar a geração de creatinina indesejada durante o armazenamento
35 prolongado de creatina em solução. Creatina ou análogos de creatina devem ser adicionados, de preferência, em estado sólido (como pó), imediatamente antes que as soluções para diálise finais sejam constituídas. Isso tem a vantagem de que a creatina, que não é muito estável em solução à temperatura ambiente durante períodos de tempo

mais longos (semanas), não seja convertida em creatina indesejada, que, de outra maneira, seria gerada por uma reação química não enzimática espontânea durante o armazenamento prolongado da creatina em solução.

5 *b) Adição de creatina ao concentrado de fluido de diálise para diálise peritoneal ou hemodiálise*

A novidade da presente invenção e de sua concretização preferida consiste na adição de creatina (Mr 131,13 Dalton), monoidrato de creatina, sais contendo creatina ou análogos de creatina, à solução de estoque para diálise concentrada (concentrado). Para diálise peritoneal, esse concentrado contendo creatina é diretamente diluído antes de usar. Para hemodiálise, a creatina presente no concentrado seria diluída continuamente durante o curso da hemodiálise, tal que o paciente seja constantemente exposto a uma concentração inteiramente fisiológica de creatina durante todo o processo de tratamento de diálise. Essa concentração de creatina (no líquido de diálise final) está na faixa de 0,05 a 20 mM e, portanto, na mesma faixa que alcançada no soro dos pacientes suplementados com uma única porção de 5- 20 g de creatina. A concentração de creatina proposta aqui, em conjunto com a assimilação de creatina durante uma diálise de 3 – 4 horas, é suficiente para fornecer aqueles efeitos de proteção das células e benefícios para saúde para o paciente, que são aqui reivindicados.

20 Creatina ou análogos de creatina, de preferência, são adicionados no estado sólido (como pó), imediatamente antes que as soluções concentradas de diálise sejam constituídas. Isso tem a vantagem de que a creatina, que não é muito estável em solução à temperatura ambiente durante períodos de tempo mais longos (semanas), não seja convertida em creatina indesejada, que, de outra maneira, seria gerada por uma reação química não enzimática espontânea durante o armazenamento prolongado da creatina em solução.

25 **3) Para diálise peritoneal: compostos de creatina como osmólitos para diálise peritoneal**

A novidade da presente invenção é que, para o fluido de diálise peritoneal, elevadas concentrações de creatina ou compostos de creatina, osmoticamente ativos, são adicionados para substituir ou repor a glicose ou outros osmólitos necessário para a diálise peritoneal.

30 Por adição de elevadas concentrações de creatina osmoticamente ativa em um conjunto de diálise peritoneal, 24 – 25 g de creatina, sai de creatina ou análogos de creatina por litro são adicionados imediatamente à solução para diálise peritoneal final, em uma temperatura de 37°C. Essas concentrações estão próximas do limite de saturação de creatina, a solubilidade da qual é altamente sensível à temperatura. Por essa maneira, um máximo de composto de creatina osmoticamente ativo pode ser dissolvido e, assim, o teor em glicose no fluido de diálise peritoneal pode

ser reduzido de maneira correspondente. Nesse ajuste, compostos de creatina atuam primariamente como osmólito e somente de maneira secundária são assimilados em uma quantidade muito pequena do composto de creatina total adicionado. Uma tal estratégia, por redução de maneira significativa da glicose no fluido de diálise, permite, no longo prazo, aliviar os efeitos colaterais potencialmente deletérios de exposição crônica do peritônio e do paciente de diálise a uma elevada carga de glicose, por exemplo, fibrose do peritônio e perda de função de membranas peritoneais e indução de diabetes nos pacientes.

Para diálise peritoneal, uma elevada concentração de creatina é aqui proposta, por exemplo de 24 – 25 g de composto de creatina por litro de fluido de diálise à 37°C (até aproximadamente 190 mM/L), onde a creatina atua, em primeiro lugar, como um osmólito, para repor ou reduzir a elevada concentração de glicose. A diferença crucial de diálise peritoneal *versus* hemodiálise é que, no primeiro caso, o fluido de diálise não está em contato direto com o sistema sanguíneo do paciente, uma vez que o fluido de diálise peritoneal é separado do sistema sanguíneo do paciente pelo peritônio, representando um filtro biologicamente ativo equipado com sistemas de transporte e bombas de íons. Por outro lado, na hemodiálise, o fluido de diálise somente é separado por uma membrana metabolicamente inerte e de difusão passiva. Portanto, para a diálise peritoneal, em contraste à hemodiálise, onde isto deve ser evitado, os compostos de creatina podem ser adicionados ao líquido de diálise peritoneal em elevadas concentrações próximas à saturação, na temperatura do corpo. A assimilação do composto de creatina pelo peritônio, então, é uma efeito secundário, mas inteiramente desejado, já que o transporte de creatina através do peritônio não é passivo por difusão simples, como na hemodiálise, mas mediado de maneira ativa, via um transportador de creatina dependente de cloreto de sódio (CRT) específico. Portanto, somente uma pequena fração do composto de creatina real, ao qual o peritônio está exposto, é assimilado via CRT.

De maneira mais importante, essa assimilação mediada pro CRT é governada pelas necessidades e exigências fisiológicas reais do corpo do paciente em relação à creatina e, portanto, nenhuma sobrecarga de compostos de creatina é possível por diálise peritoneal, embora um excesso de creatina possa ser oferecido no fluido. Essa nova estratégia de ser capaz de reduzir, por adição de elevadas concentrações de compostos de creatina, a exposição dos pacientes a níveis de glicose muito elevados e, ao mesmo tempo, de permitir assimilação fisiológica de composto de creatina, evita os numerosos efeitos colaterais potenciais indesejados, aos quais se alude abaixo.

Chang et al., *Nephrol. Dial. Transplant*, 17: 1978-1981 (2002) ensinam que o tratamento com monidrato de creatina alivia os espasmos

musculares associados à hemodiálise (HAMC), que se presume sejam o resultado de perturbações no metabolismo de energia dos músculos, hipotensão intradialítica, ultrafiltração excessiva e/ou elevação de creatina quinase no soro. Para essa finalidade, foram selecionados dez pacientes, com espasmos musculares frequentes durante a hemodiálise, cinco para o grupo de suplementação de creatina e cinco para o grupo de placebo. Para o grupo recebendo creatina, 12 g de monoidrato de creatina em 100 mL de água foram administrados oralmente, 5 minutos antes de iniciar a hemodiálise. Os autores reivindicam que houve uma diminuição de 60% nos espasmos musculares no grupo recebendo creatina e que a creatinina no soro aumentou de 10,7 para 12,4 mg/dL, no período de tratamento de quatro semanas.

Além do número limitado de pacientes em cada grupo (cinco cada um), deve ser reconhecido que 12 g de monoidrato de creatina não são facilmente solubilizados imediatamente e que a creatina ingerida, que tinha que ser assimilada pelas células epiteliais dos intestinos, levará cerca de quatro horas para alcançar os níveis máximos na corrente sanguínea. Portanto, a cronologia da administração de creatina cinco minutos antes de se iniciar a diálise é irrelevante para seu efeito alegado. Os próprios autores admitem que além de longo prazo, estudos em grande escala são obrigatórios para confirmar os efeitos e a segurança de suplementação com monoidrato de creatina em HAMC, por causa do pequeno número de pacientes e do breve período de acompanhamento.

O pedido de patente norte-americano de número 2003/00113767 A1 ensina um método de se usar um composto de creatina para tratar, de maneira específica, a perda de peso associada com doenças do fígado e dos rins e, neste respeito, revela um fluido de diálise para hemodiálise contendo 1,5 g de creatina / 100 mL correspondendo a uma concentração de 114,4 mM/L. A desvantagem de tais concentrações elevadas de creatina para a hemodiálise, contudo, são:

- 1) Durante a hemodiálise, a creatina pode se precipitar ou se cristalizar em diferentes partes da máquina de hemodiálise;
- 2) Tais concentrações elevadas de creatina, durante a hemodiálise, não são necessárias, nem desejadas, porque elas estão longe das fisiológicas e, de fato, estão duas ordens de magnitude mais elevadas do que as concentrações daquelas concentrações de creatina no soro, que são alcançadas, pós-prandial, depois de uma refeição rica em peixe ou carne, ou depois de suplementação com creatina oral direta com 5 – 20 g de creatina quimicamente pura;
- 3) Uma sobrecarga crônica com creatina está ligada à biossíntese de creatina endógena regulada à jusante no corpo (Guerrero e Wallimann, 1998), enquanto que suplementação de creatina moderada, mesmo se dada por longo prazo conforme proposta aqui, não;
- 4) Uma sobrecarga crônica de um paciente de diálise com creatina é um ônus para o

figado, se seu armazenamento de creatina estiver exaurido por suprimento de creatina em excesso;

5 5) Uma sobrecarga crônica com creatina conduz à depleção de ATP, porque o ATP celular será usado para fosforilação de creatina assimilada aos órgãos alvo, para produzir fosfo-creatina (PCr);

6) A sobrecarga com creatina tem se mostrado a influenciar a sinalização celular, por exemplo, a ativar o sensor de baixa energia e a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) que responde ao estresse celular, com efeitos colaterais potencialmente desconhecidos; e

10 7) Dosagem oral elevada de creatina mostrou-se a influenciar marcadores inflamatórios e respostas hormonais, que podem não ser desejados para pacientes de diálise.

Em vista do acima exposto, é o objetivo da presente invenção fornecer novos meios para aliviar ou evitar os distúrbios e/ou efeitos colaterais, diretamente ou indiretamente, atribuídos ao tratamento de hemodiálise. Além disso, é o
15 objetivo fornecer novas indicações médicas e novas composições médicas para a suplementação de creatina.

A presente invenção baseia-se, pelo menos em parte, na constatação surpreendente e inesperada, de que a suplementação de creatina, em concentrações muito baixas à solução para hemodiálise, pode aliviar ou evitar os
20 distúrbios e/ou efeitos colaterais, diretamente ou indiretamente, atribuídos ao tratamento de hemodiálise, em particular os estresses mecânico, oxidativo, pró-apoptótico, metabólico e imunológico das células sendo dialisadas.

Em vista dessa constatação e em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece uma nova solução para (hemo)diálise compreendendo um (ou
25 mais) composto(s) de creatina em uma concentração equivalente a 0,002 a 45 mM/L de creatina, de preferência, de 0,05 a 40 mM/L, e, ainda mais preferivelmente, de 0,05 a 20 mM/L de creatina.

A expressão "concentração equivalente a 0,05 a 20 mM/L de creatina" se refere à concentração total de 0,05 a 20 mM/L para (todos) o(s)
30 composto(s) de creatina na solução para diálise.

A expressão "solução para diálise", conforme usada aqui, é qualquer solução adequada para o tratamento seguro de falência renal por diálise, incluindo hemodiálise, diálise peritoneal, hemofiltração e hemodiafiltração. Ela é a
35 solução para a qual os solutos do sangue de tamanhos pequeno a moderado (tipicamente de 15 a 50, de preferência, de 20 a 35, mais preferivelmente, de cerca de 25 KDa) se difundem durante a diálise. Tipicamente, ela compreende sais minerais e substância(s) tampão em concentrações fisiologicamente aceitáveis. Adicionalmente, ela pode compreender nutrientes, por exemplo, glicose e aminoácidos, anticoagulantes, tal

como heparina, antioxidantes e outros compostos fisiologicamente e medicamente relevantes. Naturalmente, seu pH e sua osmolaridade são fisiologicamente aceitáveis.

O composto de creatina, na solução para diálise, pode ser qualquer composto de creatina e/ou de fosfo-creatina ((fosfo-)creatina) fisiologicamente aceitável, ou derivado, análogo e/ou precursor do mesmo, que eventualmente eleve o nível de creatina e de fosfo-creatina para concentrações fisiologicamente saudáveis normais, no sangue do paciente de diálise. Por exemplo, compostos e derivados de creatina adequados são (fosfo-)creatina, (fosfo-)ciclocreatina, homociclocreatina, monoidrato de (fosfo-)creatina, sais de (fosfo-)creatina, tais como piruvato de creatina, lactato de creatina, ascorbato de creatina, acetato de creatina, citrato de creatina, hidróxi-citrato de creatina, aleurato de creatina, fitato de creatina, mandelato de creatina, malato de creatina, glicolato de creatina, cinamato de creatina, salicilato de creatina, hialuronato de creatina, [beta]-hidróxi-burirato de creatina, gluconato de creatina, creatina-colina, creatina-carnitina, creatina-propionil-carnitina, creatina coenzima Q10, creatina-adenosina, creatina-frutose, creatina-frutose-1,6-bifosfato, etc. Outros exemplos são o éster de creatina-adenosina, o anidrido de ácido de creatina-glutamina e o anidrido de ácido de piruvato de creatina. Derivados de ascorbila de creatina preferidos, para a prática da presente invenção, são aqueles especificamente mencionados no documento de número WO 2007/133731 A2, nas reivindicações 1 a 11, os quais são aqui incorporados em sua totalidade por referência, mais preferivelmente, compostos de ligante de creatina, nos quais o ligante é selecionado a partir do grupo consistindo em um aminoácido, uma vitamina solúvel em água, de preferência, vitamina C ou uma vitamina do complexo de vitamina B, de preferência, selecionada a partir do grupo consistindo em tiamina, riboflavina, piridoxina, niacina, vitamina B₁₂, ácido fólico, ácido pantotênico, biotina, resveratrol, ácidos ômega-graxos, ácidos graxos poli-insaturados, ácido linoléico, S-adenosina-metionina (SAM), L-carnitina e betaina.

Precusores de creatina preferidos são o ácido guanidino-acético, o ácido 3-guanidino-propionico, o ácido guanidino-benzóico e a combinação dos três blocos de construção básicos de creatina-glicina, arginina e metionina, assim como seus sais e derivados fisiologicamente aceitáveis. Para precusores, observa-se que um ou mais precusores podem ser necessários para formar um composto de creatina. Portanto, para precusores, a expressão "em uma concentração equivalente a 0,05 a 20 mM/L de creatina" deve ser interpretada como a quantidade de precusores necessária para fornecer de 0,05 a 20 mM/l de creatina.

Análogos de creatina são compostos carecendo de estrutura de creatina, mas mimetizando sua atividade biológica *in vivo*. Análogos de creatina preferidos são aqueles mencionados de maneira específica na patente europeia de número 1 719 510 A1, na reivindicação 2, e na reivindicação 7 do documento norte-

americano de número 2009/0005450 A1, os quais são aqui incorporados em suas totalidades por referência.

Tipicamente, seres humanos saudáveis apresentam uma concentração em jejum de compostos de creatina no soro de cerca de 20 a 40 $\mu\text{M/L}$.
5 Quando do consumo de alimentos contendo creatina, como peixes e carnes, essa concentração aumenta de maneira transiente para 1 a 2 mM/L . Eritrócitos (células vermelhas do sangue) e células imunológicas no sangue são capazes de acumular creatina no lado de dentro da célula, via o transportador de creatina (CRT), e devido à presença de creatina quinase (CK) nessas células, alguma creatina é convertida em
10 fosfo-creatina, tal que essas células contenham aproximadamente 2/3 de fosfo-creatina e 1/3 de creatina. A concentração de creatina total (fosfo-creatina mais creatina) nos eritrócitos é de aproximadamente 0,5 a 1 mM/L , dependendo da idade da célula, e, nas células brancas do sangue, de aproximadamente 0,75 a 1,25 mM/L .

Enquanto que concentrações de creatina tão elevadas
15 quanto factíveis (limitação de solubilidade) são boas para a manutenção de massa muscular, conforme ensinado na técnica anterior, a concentração de composto(s) de creatina da solução para hemodiálise da invenção pode ser muito mais baixa do que a concentração de (fosfo-)creatina no sangue de um ser humano saudável e ainda ser fisiologicamente altamente efetiva na proteção de células do sangue dialisadas. Esse
20 efeito é devido à assimilação ativa de creatina e, muitíssimo, de composto(s) de creatina pelas células do sangue. Conforme mencionado antes, sob condições fisiológicas, as células do sangue compreendem (fosfo-)creatina em uma concentração de cerca de 10 – 50 vezes mais elevada do que a concentração no soro circundante. Portanto, compostos de creatina na solução para diálise da presente invenção serão assimilados ativamente
25 pelas células e, assim, acumular-se-ão nas células do sangue, fornecendo os efeitos protetores das células e antiapoptóticos desejados.

Portanto, em uma concretização preferida, a solução para diálise da invenção compreende um (ou mais) composto(s) de creatina em uma concentração equivalente a 0,05 a 20 mM/L de creatina, a 0,05 a 15 mM/L , a 0,05 a 10
30 mM/L , de preferência, a 0,1 a 10 mM/L , muitíssimo de preferência, 0,1 a 5 mM/L , também de preferência, a 0,1 a 2,0 ou a 0,1 a 1,0 mM/L de creatina. Adicionalmente, observa-se que a faixa de concentrações de compostos de creatina na solução para diálise da presente invenção pode apresentar um valor inferior selecionado a partir de 0,001; 0,002; 0,003; 0,004; 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45;
35 0,5; 0,55; 0,6; 0,65; 0,7; 0,75; 0,8; 0,85; 0,9; 0,95; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5 mM/L , e um valor superior selecionado a partir de 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20 mM/L . Todos os valores inferiores e superiores acima podem ser combinados em faixas de concentrações para compostos de creatina,

adequados para uma solução para diálise da invenção, e todas as opções resultantes deles são consideradas como estando listadas especificamente e completamente reveladas.

5 Dependendo do tipo e do modo de diálise, da extensão da
disfunção renal e de outros parâmetros fisiológicos, um paciente tipicamente recebe um
volume de uma solução para diálise na faixa de 5 a 200 litros, regularmente, cerca de 100
a 600 litros por sessão de tratamento, tipicamente, 120 a 170 L, dentro de um período de
tempo de cerca de 3 a 8 horas. Dependendo da duração do tratamento e do escoamento
de sangue (100 a 400 mL/min), 18 a 192 litros de sangue são regularmente expostos à
10 solução para diálise.

O técnico especializado no assunto está completamente
capacitado e atento a como preparar, ajustar, esterilizar, armazenar e utilizar soluções
para diálise comuns. Os princípios de hemodiálise e as exigências básicas para
preparação de soluções para diálise são conhecidos desde os remotos anos de 1940.
15 Para uma discussão mais detalhada sobre hemodiálise e hemofiltração, novamente é
feita referência a Kuhlmann, Walb, Luft, *Nephrologie*, 4^a ed., capítulo 15, 516, 2003 e
seguintes, e à brochura de vendas "Hämodialyse; Konzentrate und Lösungen für die
Dialyse", *Lieferprogramm, Fresenius Medical Care*, 2008, ambas as quais são aqui
incorporadas por referência.

20 Uma solução para diálise comum, tipicamente compreende
os íons minerais de Na, K, Ca, Mg, Cl e pelo menos uma substância de tamponamento
ajustando e tamponando o pH para um valor fisiologicamente aceitável, mais comumente
na faixa de 7 a 7,8, de preferência, para 7,1 a 7,5, mais preferivelmente, para 7,2 a 7,4.

Porque a diálise reduz o teor em energia com base em
25 carboidratos do sangue dialisado e, por meio disto, priva o paciente de energia, a maioria
das soluções para diálise compreende glicose e/ou algum outro carboidrato como fonte
de energia. Entretanto, no caso da solução para diálise da presente invenção, o(s)
composto(s) de creatina, em particular o(s) composto(s) de fosfo-creatina, pode(m)
suplementar a perda de energia. Por outro lado, provavelmente, ainda é benéfico se ter
30 alguma fonte de energia de carboidrato na solução para diálise da presente invenção a
fim de não desbalancear a hemóstase da glicólise nas células. Além disso, compostos de
creatina têm se mostrado a desencadear efeitos farmacologicamente benéficos, quando
dados em combinação com dextrose (glicose) (ver o documento de número WO
2007/133673 A2). Por último, mas não menos importante, fontes de energia de
35 carboidrato, como glicose, na solução para diálise da presente invenção, apresentam a
vantagem de que elas permitem que as células do sangue energizem, isto é, fosforilem,
os compostos de creatina.

Em uma concretização preferida, a solução para diálise da

invenção compreende adicionalmente:

- (i) íons de Na, K, Ca, Mg e Cl,
- (ii) pelo menos uma substancia de tamponamento fisiologicamente aceitável, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato, e
- 5 (iii) opcionalmente, mas de preferência, uma fonte de carboidrato, mais preferivelmente, glicose,

todos de (i) a (iii) em concentrações fisiologicamente aceitáveis.

Em uma concretização preferida adicional, a solução para diálise da presente invenção também pode compreender qualquer aditivo
10 fisiologicamente aceitável, em concentrações fisiologicamente aceitáveis, de preferência, aditivos selecionados a partir do grupo consistindo em vitaminas solúveis em água, elementos traço, nutrientes, de preferência, aminoácidos.

Conforme mencionado acima, compostos de creatina, adequados para uso nesta invenção, são quaisquer compostos, derivados, análogos e/ou
15 precursores de creatina e/ou de fosfo-creatina fisiologicamente aceitáveis, que eventualmente elevem o nível de creatina e de fosfo-creatina para concentrações fisiologicamente saudáveis normais, no sangue e no corpo do paciente de diálise.

Em uma concretização preferida, o(s) composto(s) de creatina, da solução para diálise da presente invenção, é(são) selecionados a partir do
20 grupo consistindo em:

- (i) compostos de (fosfo-)creatina, de preferência, (fosfo-)creatina, monoidrato de (fosfo-)creatina, (fosfo-)ciclocreatina, homociclocreatina;
- (ii) derivados de (fosfo-)creatina, de preferência, sais de (fosfo-)creatina, mais preferivelmente, piruvato de creatina, lactato de creatina, ascorbato de creatina, acetato de creatina, citrato de creatina, hidróxi-citrato de creatina, aleurato de creatina, fitato de creatina, mandelato de creatina, malato de creatina, glicolato de creatina, cinamato de creatina, salicilato de creatina, hialuronato de creatina, β -hidróxi-butilato de creatina, gluconato de creatina, creatina-colina, creatina-carnitina, creatina-propionil-carnitina, creatina coenzima Q10, creatina-adenosina, creatina-frutose, creatina-frutose-1,6-bifosfato, ésteres de creatina-adenosina, anidridos de ácido de creatina-glutamina e de piruvato de creatina;
- 25 (iii) precursores de creatina, de preferência, ácido guanidino-acético, ácido 3-guanidino-propiónico, ácido guanidino-benzóico e a combinação de glicina, arginina e metionina, assim como seus sais e derivados fisiologicamente aceitáveis; e
- 30 (iv) análogos de creatina, de preferência, aqueles revelados acima por referência específica.
- 35

Em uma concretização mais preferida, o(s) composto(s) de creatina da solução para diálise da presente invenção é(são) selecionados a partir do grupo consistindo em compostos de (fosfo-)creatina, de preferência, (fosfo-)creatina, monoidrato de (fosfo-)creatina e sais de (fosfo-)creatina, de preferência, piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato e hidróxi-citrato.

A maioria dos compostos de creatina contribuirá para a osmolaridade da solução para diálise da invenção. Desnecessário dizer que a osmolaridade da solução para diálise da invenção tem que ser ajustada para atender os limites fisiologicamente aceitáveis. Porque a concentração dos compostos de creatina, na solução para diálise da presente invenção, é muito baixa, muito mais baixa do que o recomendado para os efeitos anticatabólicos, essas concentrações de creatina não causarão quaisquer problemas de osmolaridade.

Em uma concretização não limitante e preferida específica, a solução para diálise da presente invenção, consiste essencialmente em:

- a) 0,05 a 20, de preferência, 0,1 a 10, mais preferivelmente, 0,5 a 10, muitíssimo preferivelmente, 0,1 a 5 mmoles/L de composto(s) de creatina;
- b) 130 a 150, de preferência, 135 a 145, mais preferivelmente, cerca de 138 mmoles/L de íons de Na;
- c) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de K;
- d) 0,5 a 3, de preferência, 1 a 2, mais preferivelmente, 1 a 1,25 mmoles/L de íons de Ca;
- e) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Mg;
- f) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Cl; e

de preferência, compreendendo:

- g) 0,2 a 3 g/L, de preferência, 0,5 a 2,5 g, mais preferivelmente, 1 a 2 g/L de glicose,

assim como

- h) 25 a 40, de preferência, 28 a 35, mais preferivelmente, cerca de 32 mmoles/L de íons bicarbonato; e
- i) 1 a 5, de preferência, 2 a 4, mais preferivelmente, 2 a 3 mmoles/L de íons acetato, como substâncias tampão fisiologicamente aceitáveis; e
- j) opcionalmente, compostos fisiologicamente aceitáveis adicionais, em concentrações fisiologicamente aceitáveis;

sendo que a osmolaridade teórica da solução para diálise é de 270 a 310, de preferência, 280 a 305, mais preferivelmente, 285 a 300, muitíssimo preferivelmente, 287 a 298, e o

pH está na faixa de 7,1 a 7,5, de preferência, 7,2 a 7,4.

Devido ao fato de que grandes quantidades de soluções para diálise são tipicamente necessárias para dialisadores hospitalares, é comum na técnica produzir concentrados secos e aquosos para preparação de soluções para diálise, que são manualmente ou automaticamente diluídos, adicionados sob mistura (sistemas de múltiplos componentes), esterilizados e aquecidos para temperatura do corpo. No caso de componentes menos solúveis, em particular, minerais, tais como magnésio e cálcio, as soluções para diálise prontas para uso em torno de pH neutro são frequentemente produzidas e armazenadas como soluções e/ou concentrados ácidos(os) e/ou básicas(os). Em particular, soluções para diálise tamponadas com bicarbonato tendem a precipitar carbonatos em pH neutro a básico, se armazenadas durante tempos prolongados. Portanto, o componente de bicarbonato é tipicamente adicionado à solução para diálise do dialisador somente pouco antes da administração da solução para diálise ao paciente. Concentrados comerciais padrão para soluções para diálise são sistemas de múltiplas (na maioria das vezes de duas) partes, usualmente compreendendo (i) um concentrado de bicarbonato seco ou aquoso em um recipiente, tal como uma bolsa ou um cartucho e (ii) um concentrado mineral seco ou aquoso em um recipiente, tal como uma caixa, opcionalmente compreendendo componentes não minerais adicionais, tal como glicose.

A expressão "solução para diálise", conforme usada aqui, pretende indicar qualquer solução para diálise pronta para uso ou componente de uma solução para diálise que não exija diluição adicional antes de administrá-lo a um paciente que dela necessite. A expressão "concentrado para diálise", conforme usada aqui, pretende indicar qualquer componente de solução para diálise seco ou aquoso, que exija pelo menos diluição aquosa e, opcionalmente, adição de componentes adicionais antes de se tornar uma solução para diálise pronta para uso, adequada para administração a um paciente que dela necessite. De acordo com a presente invenção, o(s) composto(s) de creatina pode(m) estar presente(s) em (i) uma solução para diálise pronta para uso, mas, também, em (ii) um concentrado seco ou aquoso como um sistema de diálise de um componente ou (iii) um concentrado seco ou aquoso sendo parte de um sistema de diálise de múltiplos componentes, para preparação de uma solução para diálise pronta para uso.

Em outro aspecto, a presente invenção é dirigida a um concentrado para diálise seco ou aquoso compreendendo (i) pelo menos um composto de creatina e (ii) íons fisiologicamente aceitáveis e/ou pelo menos uma substância de tamponamento, sendo que o concentrado resulta em uma solução para diálise de acordo com a invenção, quando da diluição aquosa e, opcionalmente, adição de outras substâncias.

(Fosfo-)creatina e muitos dos compostos de creatina para uso na presente invenção apresentam uma tendência para formar creatinina em um pH ácido e em temperaturas mais elevadas, por uma reação espontânea não enzimática. Portanto, é vantajoso evitar a formação de creatinina por manutenção dos compostos de creatina em soluções para diálise e concentrados secos ou aquosos da invenção em baixas temperaturas e em um pH neutro a básico. Se mantidos como solução aquosa, ela é, de preferência, resfriada para 2 a 5°C, porque a estabilidade química da creatina é intensificada e a vida em armazenamento da solução é estendida no frio. No entanto, mesmo sob condições neutras e alcalinas, por exemplo, pH 7,0 a pH 8,5, as soluções e concentrados para diálise da invenção podem compreender compostos de creatina sem formação de creatinina significativa durante um período de tempo aceitável, que pode ser estendido por armazenamento no frio.

Por conseguinte, uma concretização preferida da presente invenção também se refere a um concentrado para diálise ácido, compreendendo:

- (i) íons de Na, K, Ca, Mg e Cl;
- (ii) pelo menos um composto de creatina;
- (iii) opcionalmente, pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato;
- (iv) glicose;

em concentrações fornecendo concentrações fisiologicamente aceitáveis e um pH na faixa de 7,1 a 7,5 quando da diluição e adição de pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável básica, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato.

Por exemplo, concentrados para diálise ácidos de acordo com a invenção podem ser preparados por adição de composto(s) de creatina, em quantidades fisiologicamente aceitáveis, aos concentrados adequados.

A osmolaridade e o pH do concentrado ácido têm que ser ajustados dependendo do tipo e da quantidade de composto(s) de creatina adicionado(s).

Em decorrência da melhor estabilidade, uma concretização mais preferida da invenção é direcionada a um concentrado para diálise básico, compreendendo pelo menos um composto de creatina e pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável básica, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato, de preferência, essencialmente livre de magnésio e de cálcio. Muitíssimo de preferência, o concentrado para diálise básico da invenção é um concentrado de bicarbonato. Concentrados secos apresentam a vantagem de evitar as desvantagens de peso, assim como, as desvantagens química e biológica atribuídas à água, por exemplo, instabilidade de alguns componentes em ambientes aquosos,

oxidação e crescimento de micro-organismos.

Em uma concretização muitíssimo preferida, a presente invenção se refere a um concentrado para diálise seco da invenção, essencialmente livre de água, de preferência, consistindo em pelo menos um composto de creatina e pelo menos uma substância de tamponamento básica, de preferência, selecionada a partir do grupo consistindo em bicarbonato, lactato e/ou acetato.

De preferência, um concentrado para diálise da invenção é um para o qual a diluição com água por um fator de 25 a 80, de preferência, 30 a 50, mais preferivelmente, 32 a 48, muitíssimo preferivelmente, 35 a 45 em peso, é necessária a fim de produzir uma solução para diálise da invenção, conforme descrito acima.

Em um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida ao uso de pelo menos um composto de creatina para preparação de uma solução para diálise ou de um concentrado para diálise da invenção. Para o mencionado uso de composto(s) de creatina, conforme mencionado acima, são adequados, de preferência, composto(s) de creatina selecionado(s) a partir do grupo consistindo em compostos de (fosfo-)creatina, de preferência, (fosfo-)creatina, monidrato de (fosfo-)creatina e sais de (fosfo-)creatina, de preferência, piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato e hidróxi-citrato.

Em um aspecto adicional, a presente invenção se refere a um método para preparação de uma solução para diálise ou um concentrado para diálise da invenção, compreendendo as etapas de adição sob mistura de pelo menos um (i) composto de creatina e (ii) íons fisiologicamente aceitáveis e/ou (iib) pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável.

De preferência, a invenção se refere ao método acima resultando em (i) um concentrado útil para preparação de uma solução para diálise ou (ii) uma solução para diálise, a solução para diálise consistindo essencialmente em:

- a) 0,05 a 20, de preferência, 0,1 a 10, mais preferivelmente, 0,5 a 10, muitíssimo preferivelmente, 0,1 a 5 mmoles/L de composto(s) de creatina;
- b) 130 a 150, de preferência, 135 a 145, mais preferivelmente, cerca de 138 mmoles/L de íons de Na;
- c) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de K;
- d) 0,5 a 3, de preferência, 1 a 2, mais preferivelmente, 1 a 1,25 mmoles/L de íons de Ca;
- e) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Mg;
- f) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Cl; e

de preferência, compreendendo:

- g) 0,2 a 3 g/L, de preferência, 0,5 a 2,5 g, mais preferivelmente, 1 a 2 g/L de glicose, assim como
- h) 25 a 40, de preferência, 28 a 35, mais preferivelmente, cerca de 32 mmoles/L de íons bicarbonato; e
- i) 1 a 5, de preferência, 2 a 4, mais preferivelmente, 2 a 3 mmoles/L de íons acetato, como substâncias tampão fisiologicamente aceitáveis; e
- j) opcionalmente, compostos fisiologicamente aceitáveis adicionais, em concentrações fisiologicamente aceitáveis;

sendo que a osmolaridade teórica da solução para diálise é de 270 a 310, de preferência, 280 a 305, mais preferivelmente, 285 a 300, muitíssimo preferivelmente, 287 a 298, e o pH está na faixa de 7,1 a 7,5, de preferência, 7,2 a 7,4.

Em uma concretização especial, uma solução para diálise compreendendo um ou mais compostos de creatina, em uma concentração equivalente a 0,002 mM/L a 45 mM/L, de preferência, a 0,05 mM/L a 40 mM/L, à 37°C, é usada para hemodiálise.

Em outras concretizações, uma solução para diálise compreendendo um ou mais compostos de creatina em uma concentração equivalente a 40 mM/L a 200 mM/L, à 37°C, é direcionada ao uso para diálise peritoneal, sendo que os compostos de creatina estão atuando como osmólito. De preferência, a concentração é equivalente a 115 mM/L a 200 mM/L, à 37°C, muitíssimo de preferência, a 120 mM/L a 200 mM/L, à 37°C.

Uma outra concretização é dirigida ao uso de uma solução para diálise insaturada compreendendo um ou mais compostos de creatina para diálise peritoneal, sendo que os compostos de creatina estão atuando como osmólito. A solução para diálise pode compreender adicionalmente um ou mais osmólitos orgânicos das seguintes três classes de compostos:

- A) polióis, de preferência, inositol, mio-inositol ou sorbitol;
- B) metil-aminas, de preferência, colina, betaína, carnitina (formas L, D ou DL), n-acetil-carnitina, derivados de L-carnitina, fosforil-colina, liso-fosforil-colina ou glicero-fosforil-colina; e
- C) aminoácidos.

Uma outra concretização adicional é dirigida a uma solução para diálise compreendendo um ou mais compostos de creatina em uma concentração equivalente a 40 a 200 mM/L de creatina e em uma quantidade de glicose inferior a 106 g/L, de preferência, inferior a 62,6 g/L, e, muitíssimo de preferência, inferior a 37,5 g/L. Finalmente, mas não menos importante, mais um aspecto da presente invenção é dirigido a um método de tratamento compreendendo a etapa de administração de uma solução

para diálise de acordo com a invenção, em um volume fisiologicamente efetivo, a um paciente que dela necessite, por exemplo, para desintoxicação do sangue. Um aspecto adicional desta invenção é dirigido a um método para tratamento de um paciente com disfunção renal, o método compreendendo:

- 5 a) em uma primeira etapa, a administração oral de um composto de creatina; e
- b) em uma segunda etapa, a diálise com um composto de creatina.

Por "tratamento", entende-se o retardamento, a interrupção, a retenção ou a parada da progressão, assim como a prevenção do início de uma doença ou condição associada com disfunção renal e/ou tratamento com diálise e "tratamento" não necessariamente exige a completa eliminação de todos os sintomas e sinais da doença. "Prevenção" pretende incluir a profilaxia de uma doença ou condição, sendo que "profilaxia" é entendida a ser qualquer grau de inibição do instante do início ou da severidade de sinais ou sintomas da doença ou condição, incluindo, mas não limitada a, completa prevenção da doença ou condição.

15 Esse e outros objetos da presente invenção, assim como características inventivas adicionais, serão evidentes a partir da descrição detalhada fornecida aqui.

A menos se definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm os mesmos significados conforme comumente entendidos por um técnico especializado no assunto, ao qual esta invenção diz respeito.

Métodos e materiais preferidos são descritos abaixo, embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou na testagem da presente invenção. O exemplo seguinte serve para ilustrar adicionalmente a presente invenção e não pretende limitar o escopo desta de maneira alguma.

Exemplo 1

Para um ensaio clínico, 0,1 a 30 g de creatina (p.m. 131,13 g/mol) podem ser adicionados a um concentrado para diálise de cerca de 4,7 litros (que são normalmente usados para um tratamento de diálise por paciente por dia em uma máquina de diálise), para fornecer uma concentração final de composto(s) de creatina de 0,16 a 48 mM/L no fluido para diálise concentrado ou solução de estoque. Para creatina, a concentração de 6,4 g por litro de concentrado para diálise corresponde à solubilidade máxima da creatina em água, em pH neutro e em uma temperatura de cerca de 5 graus Celsius. Uma concentração mais elevada para creatina não é factível, se o concentrado para diálise deva ser resfriado para finalidades de estabilidade, sem o risco de precipitação.

Com uma vazão volumétrica de diálise típica de 800 mL/min, durante um período de 4 horas – importando em uma diluição do fluido para

uma fase de manutenção de 2 – 5 g de creatina por dia durante um tempo ilimitado ou tão longo quanto necessário.

Adicionalmente a essa suplementação oral, também foi dada ao paciente creatina por diálise, em uma concentração de 2 mM/L.

5 Exemplo 3

Como um exemplo prático para um ensaio de hemodiálise clínico, 1 - 30 g de creatina são adicionados ao concentrado para hemodiálise de 5 litros (normalmente usados para um tratamento de hemodiálise por paciente por dia, em uma máquina de hemodiálise comercial), para dar uma concentração de creatina final de 0,08 - 45 mM/L no concentrado para diálise.

Com uma vazão volumétrica de diálise típica de 800 mL/min, durante um período de 4 horas, importando em uma diluição do fluido para diálise concentrado acima, durante o processo de diálise, para um volume final de 190 litros de fluido para diálise real (correspondendo a um fator de diluição do concentrado para diálise de aproximadamente 40 vezes), as concentrações de creatina efetivas, na solução para diálise final, administradas ao paciente, estarão entre 0,002 a 1,125 mM/L.

Uma vez que a proteína de transportador de creatina (CrT), na membrana plasmática, apresenta uma afinidade muito elevada com a creatina, com um K_m de aproximadamente 25 a 30 micromolar (Straumann et al., 2006), as últimas concentrações de creatina, no líquido para diálise final (0,004 – 1,125 mM/L), estão inteiramente na faixa de ou significativamente acima do K_m do transportador de creatina, tal que assimilação eficiente, pelas células, a partir do líquido para diálise final, é inteiramente garantida.

Tipicamente, 20 a 30 g de creatina, adicionados a 5 litros de concentrado para diálise, são usados para dar uma concentração de creatina de 30 mM – 45 mM/L. Essa, então, queda diluída no fluido para diálise final para 0,75 a 1,125 mM/L. Uma vez que o sangue do paciente vê essas concentrações de creatina durante todo o tratamento, e uma vez que o CrT é eficiente no transporte de creatina para as células, as células têm a chance de carregamento completo com creatina durante as 3 – 4 horas de cada sessão de diálise. Portanto, a faixa de concentrações de creatina, no fluido para diálise final, como proposto aqui, corresponde às concentrações de creatina pós-prandiais fisiológicas, que são alcançadas por ingestão oral de uma dose única de 5 – 20 g de creatina, diretamente ou alternativamente, por consumo de uma refeição rica em peixe e carne frescos. A assimilação de creatina a partir do líquido para diálise, durante o tempo de hemodiálise de 3 – 4 horas, é suficiente para permitir assimilação ótima de creatina para o corpo, o carregamento dos órgãos e das células alvo com creatina e o atingimento dos efeitos fisiológicos benéficos, incluindo proteção celular, de creatina para os pacientes, conforme mencionado acima. Tais concentrações de creatina, conforme

propostas aqui, não têm quaisquer efeitos colaterais e não conduzirão à qualquer regulação à jusante de síntese de creatina endógena no corpo.

A concentração de creatina, no líquido para hemodiálise final, de aproximadamente 1 mM (ver acima), conforme proposto aqui, é
5 significativamente mais baixa comparada àquela proposta pelo pedido de patente norte-americano de número 2003/0013767 A1, por Bessman, mas é, contudo, completamente suficiente para ensejar os efeitos de proteção celular relatados descritos acima. No presente caso, o paciente é exposto à quantidade total de creatina, que tinha sido
10 adicionada ao fluido para diálise concentrado (1 – 30 g), durante todo o processo de diálise. Depois de diluição (ver acima), aquelas concentrações de creatina são absolutamente fisiológicas (aproximadamente 1 – 1 mM/L), por exemplo, uma tal concentração de creatina aparece pós-prandial no soro de um ser humano depois de uma boa refeição com carne ou peixe ou depois de uma única dose de suplementação com creatina com 5 – 20 g de creatina oralmente. Os valores no pedido de patente norte-
15 americano de número 2003/0013767 A1, de Bessman (15 g de creatina por litro de fluido para diálise final são muito mais elevados comparados àqueles propostos aqui de 20 – 30 g de creatina diluídos em aproximadamente 200 litros de fluido para diálise final igual a 0,1 – 0,15 g de creatina por litro). As concentrações de creatina conhecidas na técnica anterior são altamente não fisiológicas para um fluido de hemodiálise e, provavelmente,
20 exercem uma elevada pressão osmótica e estresse metabólico sobre as células. Em adição, como um efeito colateral desfavorável e indesejado, a exposição do organismo a tais concentrações muito elevadas de creatina pode reduzir a síntese de creatina endógena no corpo, baixar os níveis de ATP celulares para produção de fosfo-creatina e ativar AMPK, influenciar parâmetros hormonais e inflamatórios no corpo de pacientes de
25 diálise. Esse, definitivamente, não é o caso nas concentrações de creatina mais baixas propostas aqui, a serem usadas para hemodiálise. Finalmente, as elevadas concentrações de creatina propostas no pedido de patente norte-americano de número 2003/0013767 A1, por Bessman, são tecnicamente impraticáveis, devido à solubilidade algo baixa de creatina em água e à dependência da temperatura muito grande da
30 solubilidade de creatina. É um risco elevado que, sob as condições de elevada concentração propostas pelo pedido de patente norte-americano de número 2003/0013767 A1, de Bessman, de 15 g de creatina por litro de fluido, que está no limite de solubilidade de uma solução de creatina à 25°C, a creatina precipitar-se-á no fluido para diálise com todas as consequências muito desfavoráveis para a praticabilidade do
35 processo de diálise.

Exemplo 4

Como um exemplo prático preferido para um ensaio de diálise peritoneal ambulatorial crônica (CAPD) ou de diálise peritoneal automática (APD),

20 – 24 g de creatina são adicionados por litro de líquido para diálise peritoneal à 37°C, correspondendo a uma concentração de 150 – 190 mM/L de creatina. Essas concentrações de creatina ainda estão abaixo dos limites de solubilidade críticos nas respectivas temperaturas e, portanto, não impõem problemas para precipitação. Ao mesmo tempo, essas concentrações de creatina são elevadas o bastante para serem consideradas como osmoticamente relevantes. Portanto, a concentração de glicose no fluido para diálise peritoneal padrão pode ser baixada de maneira correspondente. Pelo uso de outros compostos de creatina, por exemplo, sais e análogos de creatina, que sejam melhor solúveis em água, a concentração de compostos de creatina podem ser ajustadas ainda mais elevadas, e, assim, mais glicose pode ser repostada de maneira correspondente.

Tipicamente, e preferivelmente, 20 – 24 g de creatina são adicionados por litro de líquido para diálise peritoneal final à 37°C, conduzindo a uma concentração de creatina final de 150 – 190 mM/L, à 37°C. Usando essa estratégia, a quantidade de glicose na solução para diálise peritoneal de diferente força, por exemplo, contendo 37,5 g/L, 62,6 g/L ou 102 g/L, pode ser reduzida por adição dos 24 g acima de creatina / L para 13,5 g/L, 38,6 g/L ou 82 g/L, respectivamente. Isso reduz de maneira significativa a carga de glicose sobre o peritônio, com suas potenciais consequências negativas, conforme afirmado acima. De fato, uma vez que, em APD e em CAPD, os 2 – 3 litros reais de fluido para diálise peritoneal são trocados 4 – 5 vezes durante uma única sessão de diálise, o efeito de economia de glicose total, isto é, a exposição mais baixa do peritônio dos pacientes a elevado teor em glicose é 4 – 5 vezes mais alta em termos absolutos, por exemplo, 5 x 24 g ou 120 g de glicose, podem ser substituídos por creatina em uma única sessão de diálise.

Alternativamente, para diálise peritoneal, se elevado teor em glicose não impuser qualquer problema, uma quantidade total de creatina entre 5 a um máximo de 20 g é adicionado diretamente ao líquido para diálise final, representando, assim, uma exposição à creatina similar a alcançada por suplementação com creatina oral padrão.

Reivindicações

1. Solução para diálise, compreendendo composto(s) de creatina é(são) selecionados a partir do grupo consistindo em:

- (i) compostos de (fosfo-)creatina, de preferência, (fosfo-)creatina, monoidrato de (fosfo-)creatina, (fosfo-)ciclocreatina, homociclocreatina;
- (ii) derivados de (fosfo-)creatina, de preferência, sais de (fosfo-)creatina, mais preferivelmente, piruvato de creatina, lactato de creatina, ascorbato de creatina, acetato de creatina, citrato de creatina, hidróxi-citrato de creatina, aleurato de creatina, fitato de creatina, mandelato de creatina, malato de creatina, glicolato de creatina, cinamato de creatina, salicilato de creatina, hialuronato de creatina, β -hidróxi-butilato de creatina, gluconato de creatina, creatina-colina, creatina-carnitina, creatina-propionil-carnitina, creatina coenzima Q10, creatina-adenosina, creatina-frutose, creatina-frutose-1,6-bifosfato, ésteres de creatina-adenosina, anidridos de ácido de creatina-glutamina e de piruvato de creatina;
- (iii) precursores de creatina, de preferência, ácido guanidino-acético, ácido 3-guanidino-propiónico, ácido guanidino-benzóico e a combinação de glicina, arginina e metionina, assim como seus sais e derivados fisiologicamente aceitáveis;

caracterizada pelo fato de compreender um ou mais compostos de creatina em uma concentração equivalente a 0,1 a 5 mM/L de creatina.

2. Solução para diálise, de acordo com reivindicação 1,

caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente:

- (i) íons de Na, K, Ca, Mg e Cl,
- (ii) pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato, e
- (iii) opcionalmente, mas de preferência, uma fonte de carboidrato, mais preferivelmente, glicose,

todos de (i) a (iii) em concentrações fisiologicamente aceitáveis.

3. Solução para diálise, de acordo com reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de compreender adicionalmente um aditivo fisiologicamente aceitável em concentrações fisiologicamente aceitáveis, de preferência, aditivos selecionados a partir do grupo consistindo em vitaminas solúveis em água, elementos traço, nutrientes, de preferência, aminoácidos.

4. Solução para diálise, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de consistir essencialmente em:

- a) 0,1 a 5 mmoles/L de composto(s) de creatina;

- b) 130 a 150, de preferência, 135 a 145, mais preferivelmente, cerca de 138 mmoles/L de íons de Na;
- c) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de K;
- d) 0,5 a 3, de preferência, 1 a 2, mais preferivelmente, 1 a 1,25 mmoles/L de íons de Ca;
- e) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Mg;
- f) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Cl; e

de preferência, compreendendo:

- g) 0,2 a 3 g/L, de preferência, 0,5 a 2,5 g, mais preferivelmente, 1 a 2 g/L de glicose,

assim como

- h) 25 a 40, de preferência, 28 a 35, mais preferivelmente, cerca de 32 mmoles/L de íons bicarbonato; e
- i) 1 a 5, de preferência, 2 a 4, mais preferivelmente, 2 a 3 mmoles/L de íons acetato, como substâncias de tamponamento fisiologicamente aceitáveis; e
- j) opcionalmente, compostos fisiologicamente aceitáveis adicionais, em concentrações fisiologicamente aceitáveis;

sendo que a osmolaridade teórica da solução para diálise é de 270 a 310, de preferência, 280 a 305, mais preferivelmente, 285 a 300, muitíssimo preferivelmente, 287 a 298, e o pH está na faixa de 7,1 a 7,5, de preferência, 7,2 a 7,4.

5. Uso de concentrado para diálise ácido para a preparação de solução para diálise de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de compreender:

- (i) íons de Na, K, Ca, Mg e Cl;
- (ii) pelo menos um composto de creatina;
- (iii) opcionalmente, pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato;
- (iv) glicose;

em concentrações fornecendo concentrações fisiologicamente aceitáveis e um pH na faixa de 7,1 a 7,5 quando da diluição e adição de pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável básica, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato.

6. Uso de concentrado para diálise para a preparação de

solução para diálise de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pela diluição aquosa, o concentrado básico compreendendo (i) pelo menos um composto de creatina de acordo com reivindicação 1 e (ii) pelo menos uma substância de tamponamento fisiologicamente aceitável básica, de preferência, selecionada a partir de bicarbonato, lactato e/ou acetato, de preferência, essencialmente livre de magnésio e de cálcio, sendo que o concentrado resulta em uma solução para diálise de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, quando da diluição aquosa e, opcionalmente, adição de substâncias adicionais.

7. Uso de concentrado para diálise de acordo com reivindicação 5 ou 6, **caracterizado** pelo dito concentrado ser essencialmente livre de água.

8. Aplicação de pelo menos um composto de creatina de acordo com reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ser para preparação de uma solução para diálise, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4.

9. Aplicação, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada** pelo fato de que o(s) composto(s) de creatina é(são) selecionados a partir do grupo consistindo em compostos de (fosfo-)creatina, de preferência, (fosfo-)creatina, monidrato de (fosfo-)creatina, e sais de (fosfo-)creatina, de preferência, piruvato, lactato, ascorbato, acetato, citrato e hidróxi-citrato.

10. Solução para diálise de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo uso em método de hemodiálise.

11. Método para preparação de uma solução para diálise, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de compreender as etapas de adição sob mistura de pelo menos (i) um composto de creatina e (ii) íons fisiologicamente aceitáveis e/ou (iib) pelo menos uma substância de tamponamento.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de resultar em (i) um concentrado útil para preparação de uma solução para diálise ou (ii) uma solução para diálise, a solução para diálise consistindo essencialmente em:

- a) 0,1 a 5 mmoles/L de composto(s) de creatina;
- b) 130 a 150, de preferência, 135 a 145, mais preferivelmente, cerca de 138 mmoles/L de íons de Na;
- c) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de K;
- d) 0,5 a 3, de preferência, 1 a 2, mais preferivelmente, 1 a 1,25 mmoles/L de íons de Ca;

- e) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Mg;
- f) 0 a 10, de preferência, 1 a 6, mais preferivelmente, 1 a 4 mmoles/L de íons de Cl; e

de preferência, compreendendo:

- g) 0,2 a 3 g/L, de preferência, 0,5 a 2,5 g, mais preferivelmente, 1 a 2 g/L de glicose,

assim como

- h) 25 a 40, de preferência, 28 a 35, mais preferivelmente, cerca de 32 mmoles/L de íons bicarbonato; e
- i) 1 a 5, de preferência, 2 a 4, mais preferivelmente, 2 a 3 mmoles/L de íons acetato, como substâncias de tamponamento fisiologicamente aceitáveis; e
- j) opcionalmente, compostos fisiologicamente aceitáveis adicionais, em concentrações fisiologicamente aceitáveis;

sendo que a osmolaridade teórica da solução para diálise é de 270 a 310, de preferência, 280 a 305, mais preferivelmente, 285 a 300, muitíssimo preferivelmente, 287 a 298, e o pH está na faixa de 7,1 a 7,5, de preferência, 7,2 a 7,4.

13. Solução para diálise, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de ser para o tratamento de disfunção renal, sendo que a solução para diálise é administrada em um volume fisiologicamente efetivo a um paciente que dela necessite, de preferência, para desintoxicação do sangue.

14. Solução para diálise, de acordo com reivindicação 13, ou concentrado para diálise, de acordo com uma das reivindicações 10 a 14, **caracterizada** por a diálise com o composto de creatina ser efetuada depois de se ter administrado oralmente um composto de creatina.

15. Solução para diálise de acordo com uma das reivindicações de 1 a 4 **caracterizada** para o uso na prevenção de anemia.

16. Solução para diálise de acordo com uma das reivindicações de 1 a 4 **caracterizada** para o uso no tratamento da fadiga.

Resumo

Soluções para hemodiálise e diálise peritoneal compreendendo um ou mais compostos de creatina.

5 hemodiálise ou a um concentrado da mesma, compreendendo composto(s) de creatina, e à aplicação de composto(s) de creatina para preparação de uma solução para diálise ou de um concentrado da mesma. Além disso, a presente invenção é dirigida a um método para preparação de soluções e concentrados para diálise contendo creatina. Em adição, a presente invenção é dirigida a um método para tratamento de pacientes com falência renal dependentes de diálise com compostos de creatina e para fornecer uma variedade de benefícios à saúde significativos e aperfeiçoamento dos parâmetros de qualidade de vida para pacientes de diálise. Isso é alcançado por suporte e aperfeiçoamento das funções fisiológicas dos órgãos e das células dos pacientes via a entrega de compostos de creatina aos pacientes, e por proteção dos órgãos e das células (especificamente incluindo as células do sangue) destes pacientes contra efeitos deletérios de uma variedade de estressores celulares endógenos e exógenos, que estão ligados ao estado de doença ou às modalidades de tratamento clínico. Além disso, em soluções para diálise peritoneal, a creatina pode ser usada como um agente osmótico prevenindo os efeitos colaterais causados por suplementação com elevados teores em glicose.

10

15