

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 680

REQUERENTE: LAEVOSAN-Gesellschaft mbH, austríaca, com
sede em Estermannstr. 17, A - 4020 Linz/Do-
nau, Áustria

EPÍGRAFE: "Preparação farmacêutica para diálise peritone-
al, à base de éster de amido substituído com
grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou di-
carboxílicos ou suas misturas e seu uso"

INVENTORES: Harald Förster, Fatima Asskali e Ernst Nitsch

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Alemanha em 11 de Julho de 1991 sob o nº P-41 23 001.9



PATENTE N° 100 680

"Preparação farmacêutica para diálise peritoneal, à base de éster de amido substituído com grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou dicarboxílicos ou suas misturas e seu uso"

RESUMO

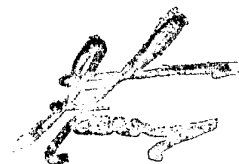
O presente invento refere-se a uma preparação farmacêutica contendo um éster de amido, estando o amido substituído com grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou de ácidos dicarboxílicos, ou misturas de ácidos monocarboxílicos e dicarboxílicos, possuindo todos 2 a 6 átomos de carbono, assim como ao uso de um éster de amido para a produção de uma preparação farmacêutica deste tipo para a diálise peritoneal, nomeadamente para a diálise peritoneal contínua ambulatoria (CAPD). Ésteres de amido particularmente adequados são, por exemplo, acetilamido com um peso molecular (PM) de 100 000 a 200 000 Dalton e uma substituição molar de 0,3 a 0,5. Com as preparações de acordo com o invento é possível realizar a diálise peritoneal sem prejudicar o epitélio peritoneal, não havendo, além disso, nenhum armazenamento nos órgãos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a preparações farmacêuticas que contêm um hidrocolóide, e à sua utilização para a diálise peritoneal.

A diálise peritoneal (PD) é um processo para a lavagem do sangue em casos de insuficiência temporária ou permanente dos rins. A função dos rins consiste em remover do corpo produtos finais do metabolismo (ureia ou ácido úrico) ou substâncias ingeridas juntamente com os alimentos (por exemplo potássio). No caso dos rins deixarem de funcionar, dá-se um envenenamento do organismo devido à acumulação de substâncias desse tipo, se não se tomarem medidas de correcção. Medidas possíveis para corrigirem a falha parcial ou total dos rins são, além da diálise peritoneal, ainda a hemofiltração e a hemodiálise (lavagem do sangue). Estas possibilidades alternativas à diálise peritoneal implicam um maior dispêndio em aparelhos e a disponibilidade de um acesso aos vasos sanguíneos, o que são inconvenientes para o paciente.

Em contraposição a isso, a diálise peritoneal, sobretudo sob a forma da diálise peritoneal contínua ambulatoria (CAPD, "continuous ambulatory peritoneal dialysis") tem a vantagem de incomodar menos os pacientes e de ser independente de aparelhos estacionários. O inconveniente da diálise peritoneal hiperosmolar convencional consiste em o epitélio peritoneal ser prejudicado pela utilização de soluções hiperosmolares através das quais se consegue uma segregação das substâncias desejadas do sangue para a cavidade peritoneal. Na diálise peritoneal convencional é necessário, para obter este efeito, a adição à solução de lavagem de uma percentagem de 1 a 5% em peso de glucose ou de outras substâncias de eficácia osmótica (por exemplo sorbitol). A passagem de glucose da cavidade abdominal para o organismo tem um efeito nutritivo, que é capaz de ter eventualmente uma importância considerável e que não é desejável.



O presente invento propõe-se, por isso, proporcionar preparações farmacêuticas para a diálise peritoneal que evitem os inconvenientes acima mencionados da PD até agora usual, sobretudo da diálise peritoneal ambulatoria contínua. Este problema é resolvido pelo presente invento.

O objecto do invento de acordo com a reivindicação 1 é uma preparação farmacêutica especialmente para a diálise peritoneal, contendo um éster de amido em que o amido é substituído com grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou ácidos dicarboxílicos, ou misturas de ácidos monocarboxílicos e dicarboxílicos, sempre com 2 a 6 átomos de carbono.

Aperfeiçoamento vantajosos são objecto das reivindicações 2 a 7.

Sabe-se utilizar, como substitutos do plasma sanguíneo (diluentes do plasma sanguíneo), derivados de amido, dextranos, gelatina (ver, por exemplo, US-A 3 937 821; DE-A 33 13 600; Römpp Chemielexikon, 9a. edição, página 919, 1509).

Verificou-se agora que os ésteres de amido tal como estão definidos na reivindicação 1 e que se distinguem por uma grande capacidade de se ligarem à água, são muito apropriados para serem utilizados na diálise peritoneal.

De acordo com o presente invento é possível obter, renunciando a soluções hiperosmóticas ou, em caso de se utilizar em combinação com substâncias de eficácia osmótica utilizadas convencionalmente, limitando essencialmente a hiperosmolaridade das soluções de lavagem, sobretudo por se renunciar à glucose ou por uma redução da concentração de glucose, até agora o componente essencial, um efeito dialítico mais suave sem prejudicar o epitélio peritoneal e uma diminuição do efeito nutritivo. Como força motriz para a segregação de produtos finais do metabolismo para a cavidade peritoneal importa, de acordo com o invento, não a diferença de pressão osmótica nem a diferença de pressão coloidal-osmótica, mas, pelo contrário, a



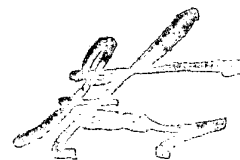
capacidade do acetilamido se ligar à água na cavidade peritoneal. O efeito hidrocoloidal provoca, através duma ligação à água, na cavidade peritoneal, um chamado arrastamento de solvente ("solvent drag"), comparável com o efeito de uma diferença de pressão osmótica. Este arrastamento de solvente conduz a uma segregação de substâncias para a cavidade peritoneal, tendo assim o efeito dialisante.

Um objecto do presente invento é, por isso, também a utilização da preparação farmacêutica de acordo com o invento, acima descrita, para a diálise peritoneal.

O peso molecular (peso médio, PM) eleva-se, de preferência a >1000 Dalton. O limite superior do peso molecular dos ésteres de amido não é crítico e depende particularmente da exigência de não causar precipitações no organismo. Geralmente, o limite superior do peso molecular, que também depende do tipo do éster de amido, é cerca de 1 000 000 Dalton. Prefere-se utilizar um peso molecular (PM) de cerca de 100 000 a 200 000 Dalton.

Os ésteres de amido particularmente preferidos de acordo com o invento são ésteres de amido com uma substituição molar de 0,1 a 1,5. Os ésteres de amido são ésteres de ácidos carboxílicos orgânicos, sobretudo de ácidos mono- e dicarboxílicos alifáticos com 2 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, e sobretudo ácido acético. A substituição molar SM é, de preferência, de 0,3 a 0,5. Um éster de amido particularmente preferido de acordo com o invento é acetilamido, sobretudo com um peso molecular (PM) de 100 000 a 200 000 Dalton e uma substituição SM de 0,3 a 0,5.

A preparação farmacêutica de acordo com o invento para a diálise peritoneal contém, além disso, um electrólito fisiologicamente assimilável e/ou uma outra substância de eficácia osmótica. A concentração do éster de amido é, de preferência, 1 a 12% em peso/volume, particularmente 2 a 6% em peso/volume, em relação à totalidade da preparação farmacêutica.



Como electrólitos fisiologicamente assimiláveis podem utilizar-se electrólitos, e as suas misturas, que se utilizam habitualmente em substitutos do plasma sanguíneo deste tipo, nomeadamente, por exemplo, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, sais dos ácidos carboxílicos de cadeia curta, com 2 a 4 átomos de carbono, sobretudo ácido acético.

A outra substância de eficácia osmótica pode ser um composto orgânico de baixo peso molecular, particularmente uma que se usa, por exemplo, na diálise peritoneal hiperosmolar convencional, e consiste, de preferência, em poliálcoois, monossacáridos, dissacáridos como, por exemplo, glicerol, sorbitol, maltose e, em primeiro lugar, glucose e/ou aminoácidos.

As preparações farmacêuticas de acordo com o invento podem conter um ou vários ésteres de amido de acordo com o invento, em combinação com uma ou várias das substâncias de eficácia osmótica, em água.

Os ésteres de amido utilizados de acordo com o invento podem ser produzidos de acordo com o "Processo para a produção de ésteres de amido para aplicação clínica, sobretudo parenteral" do mesmo inventor, número do processo P 41 23 000.0. A produção da preparação farmacêutica é realizada de maneira em princípio conhecida, por exemplo por mistura dos componentes e do veículo farmacêutico, sendo os ésteres de amido aplicados, de preferência, sob a forma de pós obtidos através de secagem, por exemplo através de secagem por pulverização, secagem rotativa ou secagem no vácuo, e moagem subsequente.

Um outro objecto do presente invento é, por isso, a utilização de um éster de amido em que o amido é substituído por meio de grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou dicarboxílicos ou uma mistura de ácidos mono- e dicarboxílicos, sempre com 2 a 6 átomos de carbono, para a produção de uma preparação farmacêutica para a diálise peritoneal de acordo com a reivindicação 9.

Aperfeiçoamentos convenientes desta utilização estão contidos nas reivindicações 10 a 15.

Durante a diálise, o hidrocolóide utilizado na solução de lavagem passa da cavidade peritoneal para o sangue. Por isso são apropriados particularmente ésteres de amido que são degradados pelo organismo e, portanto, não armazenados mesmo num tratamento prolongado.

Um éster de amido particularmente preferido de acordo com o invento é acetilamido. Estes ésteres de amido podem ser degradados e metabolizados pela acção de enzimas do corpo. Devido a esta degradação fisiológica é formada, além de oligossacáridos, isomaltose e maltose, também glucose. Por isso é possível realizar a diálise peritoneal sem adição de glucose (diálise peritoneal isenta de glucose). Uma parte da glucose formada pela degradação do éster de amido, por exemplo acetilamido, é segregada ainda durante a diálise para a cavidade peritoneal, pelo qual se pode restringir o efeito nutritivo da diálise peritoneal com éster de amido. Um efeito da diálise peritoneal realizada com éster de amido sobre o metabolismo lipídico de cobaias não pôde ser constatado. A "diálise peritoneal isenta de glucose" tem, por isso, nitidamente vantagens em comparação com a diálise peritoneal convencional, onde se aplicam soluções com percentagens mais elevadas de glucose. A degradação por meio de enzimas do corpo impede, além disso, um armazenamento dos ésteres no corpo. Mesmo após uma diálise peritoneal ao longo de 5 dias com acetilamido não foi encontrado - ao contrário do que acontece com hidroxietilamido - nenhum polissacárido em concentração maior nos órgãos das cobaias examinadas.

Os resultados acima indicados baseiam-se em ensaios em cobaias, ratazanas em que se fez uma nefrectomia bi-lateral. Nestes animais conseguiu-se lavar o sangue de ureia, como substância de referência, ou de electrólitos análogos (por exemplo potássio). Através de uma diálise peritoneal diária conseguiu-se manter as cobaias ao longo de um período de 5 dias

num estado de saúde satisfatório. Realizaram-se ensaios comparativos com soluções que continham glucose (2% em peso/volume). Além disso foram feitos ensaios com soluções que continham uma combinação de acetilamido de acordo com o invento com uma percentagem em peso de 1% de glucose como outra substância de eficácia osmótica. Em todos os casos foram observados efeitos dialíticos que não podiam ser explicados apenas pela existência de diferenças de pressão osmótica ou coloidal-osmótica. Também pela aplicação de soluções hidrocoloidais isomolares de acordo com o invento (isto é, sem gradiente osmoticamente eficaz) obteve-se uma assimilação das concentrações plasmáticas e das concentrações da solução de lavagem. Através disto ficou provado que o efeito hidrocoloidal provoca uma ligação à água na cavidade peritoneal, causando através do chamado arrastamento de solvente o efeito dialítico análogo ao causado por uma diferença da pressão osmótica.

Mesmo após uma diálise peritoneal com êxito durante 5 dias, com soluções de acetilamido, foram detectado apenas vestígios de acetilamido no soro das cobaias dialisadas (ver a figura 1). Na análise dos órgãos não se verificou acetilamido nem no baço, nem no fígado, nem nos pulmões. Estes ensaios permitem portanto concluir que o acetilamido que passa, durante a diálise peritoneal, para a circulação sanguínea é rápida e completamente degradado por enzimas do corpo.

Os exemplos seguintes pormenorizarão o invento.

Exemplo 1

Produção de soluções de acetilamido (AST) para a diálise peritoneal ambulatoria contínua (CAPD)

Foram produzidas, de cada vez, soluções de CAPD de 250 ml de acordo com a tabela 2 seguinte. Para elas utilizou-se a mistura de electrólitos indicada na tabela 1. Como acetilamido (AST) foi utilizada acetilamilopectina com uma substituição molar SM de 0,355 e um PM de cerca de 200 000 Dalton. As



soluções colocaram-se em frascinhos de perfurar de 20 ml.

Da tabela 2 resulta que as soluções produzidas desta maneira apresentam uma boa estabilidade. Mesmo após a esterilização verificou-se apenas uma saponificação insignificante dos grupos éster.

Tabela 1

(Mistura de electrólitos para soluções CAPD com AST)

M		mMol/l	g/l
58,443	Cloreto de sódio	120	7,013
136,080	Acetato de sódio.3H ₂ O	25	3,402
147,020	Cloreto de cálcio.2H ₂ O	2	0,294
60,053	Acido acético	5	0,303
Osmolaridade mOsmol/l		301	

Tabela 2

(Soluções CAPD com AST)

Nº	AST g/l	Glucose	mOsmol/l	pH	Ácido acético livre esterifi- cado mMol/l mMol/l			Teor remanes- cente de ace- tilo	Mw.10 ⁻³ *	Mn.10 ⁻³		
1/1	30	-	301	5,49	3,28	53,66	-	313	153	antes da esterilização		
				5,25	5,34	51,51	0,96	230	140	30'100°		
				4,85	11,49	45,17	0,84	219	134	8'121°		
1/2	30	0,901	306	5,44	3,28	53,88	-	306	155	antes da esterilização		
				5,21	5,44	51,51	0,96	233	142	30'100°		
				4,86	11,49	46,24	0,86	216	134	8'121°		
2/1	45	-	301	5,46	3,39	78,61	-	325	153	antes da esterilização		
				5,19	5,95	76,68	0,98	203	130	30'100°		
				4,79	14,06	70,01	0,89	223	136	8'121°		
2/2	45	0,901	306	5,48	3,39	78,29	-	275	147	antes da esterilização		
				5,18	6,36	76,14	0,97	218	136	30'100°		
				4,81	14,06	68,72	0,88	226	138	8'121°		

* Os PM e Mn mais elevados antes da esterilização dever-se-ão provavelmente à formação de agregados.



Também após a esterilização todas as soluções eram quase incolores. Como era de esperar, a esterilização provocou uma ligeira dissociação de acetilo. O teor remanescente de acetilo era, após uma esterilização suave (30 minutos a 100°C) cerca de 96%, e após uma esterilização de 8 minutos a 121°C, cerca de 86%. Por isso convém realizar uma esterilização suave.

De maneira análoga foram produzidas também as soluções seguintes de acordo com o invento para a diálise peritoneal com utilização dos electrólitos indicados na tabela 1:

1. Solução de acetilamido a 3% (substituição molar 0,3 ou 0,5)
2. Solução combinada de acetilamido a 1,5% e 1% de glucose (como exemplo de uma substância de eficácia osmótica)
3. Soluções de hidroxietilamido HES a 3% com 200/0,5 (peso molecular médio cerca de 200 000 Dalton, substituição molar 0,5 Mol), HES 100/0,7, HES 40/0,5, HES 70/0,7 e HES 450/0,7.
4. Soluções de hidroxietilamido a 3% (HES 40.0.5 e HES 200.05) com 1% de glucose.

Exemplo 2

Realização da diálise peritoneal

É feita uma nefrectomia bi-lateral a ratas Wistar narcotizadas com um peso corporal de 250 a 350 g. Além disso introduz-se, por via cirúrgica, na cavidade abdominal dois cateteres permanentes com saídas para fora. Para substituir a função dos rins, realizam-se diariamente 6 a 8 lavagens da cavidade abdominal pela introdução de 60 a 100 ml de solução de lavagem, de cada vez. Após um tempo de 30 a 60 minutos, cada vez, a solução de lavagem é extraída.

Através deste tratamento é possível manter as cobaias, apesar da ausência dos rins, vivas e sãs durante um prolongado período de tempo. A duração do ensaio foi fixada em 5 dias de diálise. No 5º dia fizeram-se extracções de sangue da orbita



imediatamente antes do início da diálise. Após a última diálise do dia mataram-se as cobaias, narcotizadas, por perda de sangue através da aorta abdominal. A seguir foram extirpados, para a realização de exames subsequentes, os órgãos seguintes: baço, fígado e pulmões.

A figura 1 mostra os teores no soro (em mg/ml) após a 5ª diálise (do 5º dia).

A figura 2 mostra os teores de hidrocolóide no baço (em mg/g) após a 5ª diálise (do 5º dia).

Nas figuras 1 e 2 significam:

A, B, C: Soluções de acetilamido (acetilamilopectina) a 3% sem adição de glucose

D a H: Soluções de hidroxietilamido a 3% sem adição de glucose, com HES 100/0,7 (D), HES 40/0,5 (E), HES 70/0,7 (F), HES 200/0,5 (G) e HES 450/0,7 (H).

A figura 3 mostra os teores em ureia no soro antes e depois da 5ª diálise (do 5º dia) e no dialisado.

Significam:

I, J, K: Solução de acetilamido a 3% sem glucose (extracção 36%), quer dizer os teores no soro antes da diálise (I), após a diálise (J) e no dialisado (K);

L, M, N: Solução de HES 40/0,5 a 3% com 1% de glucose (extracção 39,4%), quer dizer os teores no soro antes da diálise (L), após a diálise (M) e no dialisado (N);

O, P, R: Solução de HES 200/0,5 a 3% com 1% de glucose (extracção 42%), quer dizer os teores no soro antes da diálise (O), após a diálise (P) e no dialisado (R).

REIVINDICAÇÕES

1 - Preparação farmacêutica, caracterizada por conter um éster de amido, em que o amido está substituído com grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou de ácidos dicarboxílicos, ou misturas de ácidos monocarboxílicos e dicarboxílicos, possuindo todos 2 a 6 átomos de carbono.

2 - Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por o éster de amido apresentar um peso molecular (PM) superior a 1 000 Dalton, em especial 100 000 a 200 000 Dalton, e uma substituição molar de 0,1 a 1,5, em especial 0,3 a 0,5.

3 - Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada por o éster de amido ser acetilamido.

4 - Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizada por o acetilamido ser um acetilamido com um peso molecular (PM) de 100 000 a 200 000 Dalton e uma substituição molar de 0,1 a 0,7, em especial 0,3 a 0,5.

5 - Preparação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por conter, para a diálise peritoneal, 1 a 12% em peso, em especial 2 a 6% em peso, do éster de amido, em combinação com um electrólito fisiologicamente aceitável e/ou uma ou várias outras substâncias osmoticamente eficazes.

6 - Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por as outras substâncias osmoticamente eficazes serem poliálcoois, monossacáridos, dissacáridos e/ou aminoácidos.

7 - Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por a outra substância osmoticamente eficaz ser glucose.

8 - Preparação farmacêutica definida numa das reivindicações 1 a 7 para uso na diálise peritoneal.

9 - Uso de um éster de amido, estando o amido substituído com grupos acilo de ácidos monocarboxílicos ou uma mistura de ácidos monocarboxílicos e dicarboxílicos, possuindo todos 2 a 6 átomos de carbono, para a produção de uma preparação farmacêutica para a diálise peritoneal.

10 - Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se utilizar um éster de amido apresentando um peso molecular (PM) superior a 1 000 Dalton, em especial 100 000 a 200 000 Dalton, e uma substituição molar (Ms) de 0,1 a 1,5, em especial 0,3 a 0,5.

11 - Uso de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o éster de amido ser acetilamido.

12 - Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o acetilamido ter um peso molecular de 100 000 a 200 000 Dalton e uma substituição molar de 0,1 a 0,7, em especial 0,3 a 0,5.

13 - Uso de acordo com uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado por se adicionar um electrólito fisiologicamente aceitável e/ou uma outra substância osmoticamente eficaz.

14 - Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por se adicionar, como outra substância osmoticamente eficaz, um poliálcool, um monossacárido, um dissacárido e/ou um aminoácido.

15 - Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se adicionar glucose.

Lisboa, 10. Jul 1992

Por LAEVOSAN-Gesellschaft mbH

=O AGENTE OFICIAL=

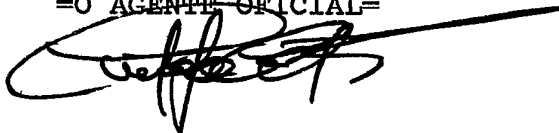




Fig.1

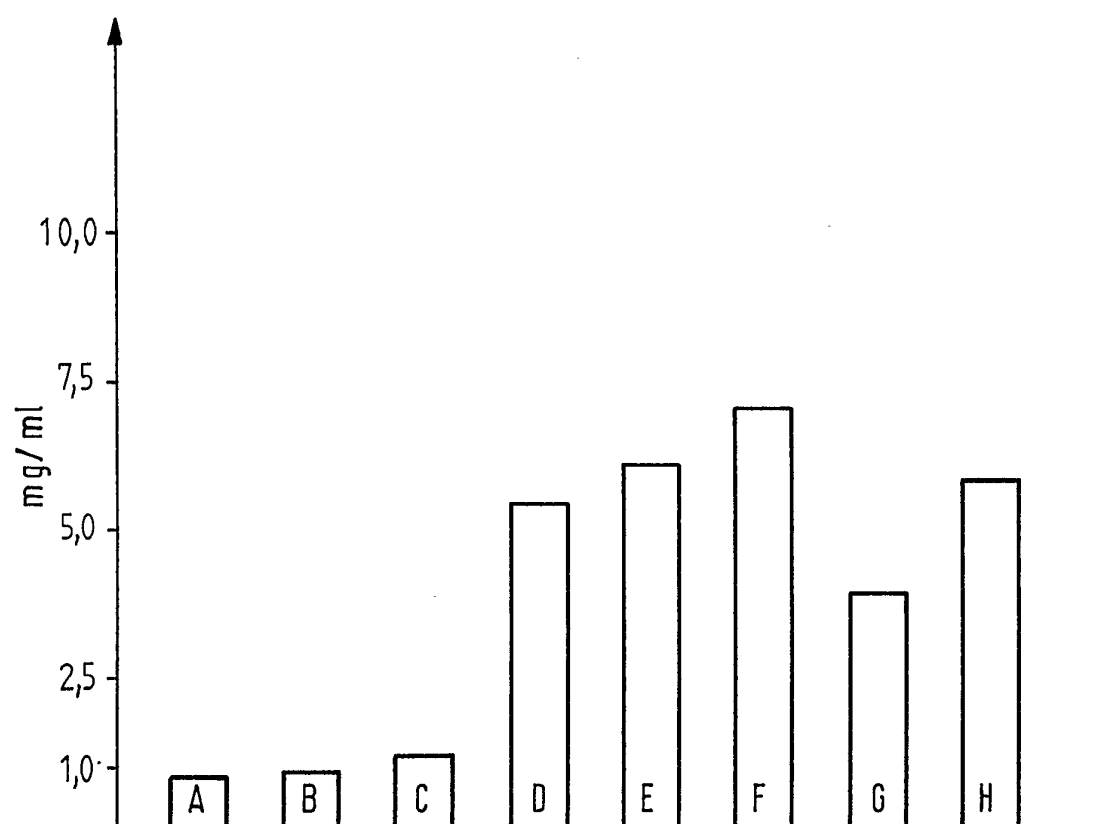




Fig. 2

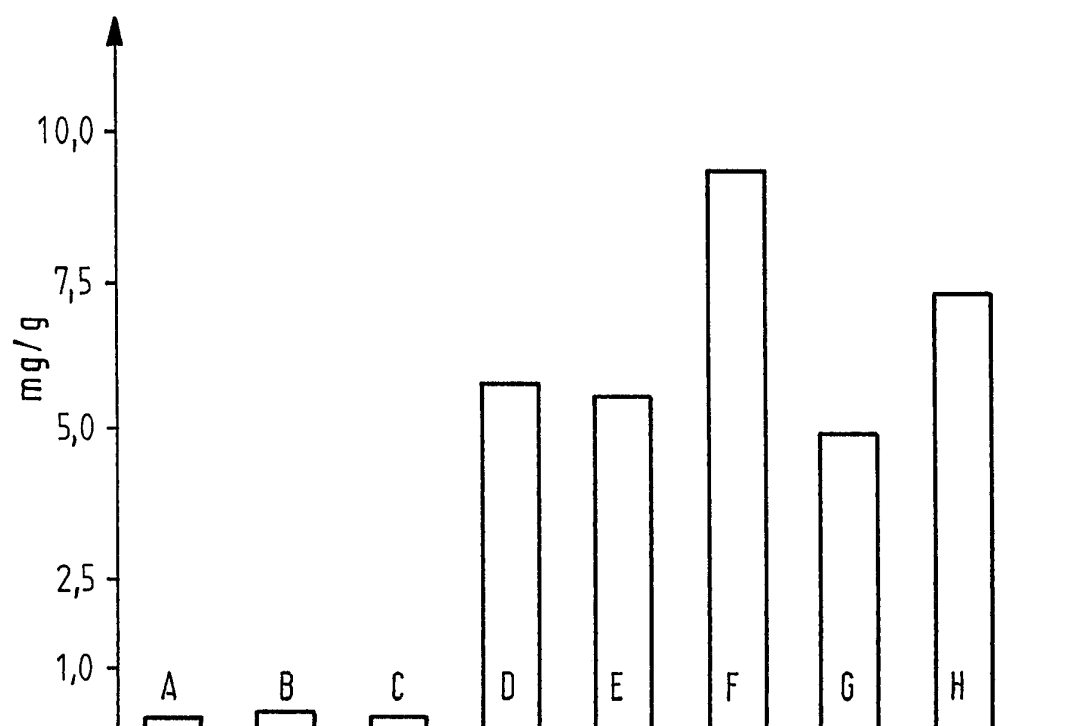




Fig. 3

