República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 0511080-7 B1**

(22) Data do Depósito: 12/05/2005

(45) Data de Concessão: 16/10/2018

(54) Título: COMBINAÇÃO DE DUAS SOLUÇÕES SEPARADAS PARA PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO MISTURADA PARA DIÁLISE PERITONEAL

(51) Int.Cl.: A61K 31/7004; A61K 33/14; A61K 9/08; A61M 1/28

(30) Prioridade Unionista: 13/05/2004 DE 10 2004 023 828.6

(73) Titular(es): FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH

(72) Inventor(es): JUTTA PASSLICK-DEETJEN; THOMAS P. SCHAUB; GEORG TOPP

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/11/2006

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMBINAÇÃO DE DUAS SOLUÇÕES SEPARADAS PARA PREPARAÇÃO DE UMA SOLUÇÃO MISTURADA PARA DIÁLISE PERITONEAL".**

A invenção refere-se a uma solução para diálise peritoneal de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1.

Eletrólitos estão geralmente contidos em uma solução de diálise peritoneal em adição a um sistema de tampão e um agente osmótico, os ditos eletrólitos sendo tipicamente sais de cálcio, sais de sódio e sais de magnésio que são freqüentemente usados na forma de cloretos.

Durante o tratamento de diálise, há uma transferência de vários componentes do sangue, *inter alia*, de íons de sódio, do sangue do paciente para o dialisato através do peritôneo. A quantidade de sódio removida do sangue desta maneira depende dentre outras coisas do gradiente de concentração de sódio entre o lado do sangue e o lado do dialisato.

É geralmente sabido o fato de que pacientes com pressão sangüínea alta são aconselhados a não comerem sal de cozinha (NaCl). A pressão sangüínea pode ser diminuída, por outro lado, através de uma dieta com pouco sal, e por outro lado, por uma extração eficaz de sódio durante a diálise. Para reduzir o teor de sódio do espaço extracelular durante a diálise a fim de atingir uma diminuição na pressão sangüínea, foi proposto usar uma solução de diálise peritoneal com um teor de sódio baixo (*Clin. Neph.* Vol. 41 (5) (1994) pp. 357-363, Nakayama e outros). A solução de diálise peritoneal conhecida desta publicação tem um teor de sódio de 120 mmoles/l. Os componentes adicionais são íons de cálcio, íons de magnésio (esses cátions são geralmente aplicados com cloreto como o ânion), lactato e glicose. O uso desta solução de diálise peritoneal produz uma redução significante do teor de sódio extracelular e da pressão sangüínea, que é devido ao fato de que os íons de sódio são extraídos para um grau substancial através de difusão e não através de transporte convectivo devido ao gradiente de concentração aumentado.

O uso da solução de diálise peritoneal anteriormente conhecida, no entanto, tem alguns efeitos colaterais indesejados que são devido, por um lado, a uma desidratação deficiente do paciente e, por outro lado, à hi-

ponatremia. Em particular, com paciente com ingestão de sódio oral baixa, o uso apenas da dita solução de diálise peritoneal com uma concentração de sódio de 120 mmoles/l está associado a desvantagens substanciais (hiponatremia) e é então inaceitável.

Soluções de diálise peritoneal são conhecidas dos pedidos de patente U.S. 5.589.197, U.S. 5.629.025 e U.S. 5.631.025 que contêm agentes osmóticos diferentes e cujo teor de sódio se encontra na faixa entre 35 e 125 mmoles/l. Uma concentração de íon de sódio de ≤ 120 mmoles/l é descrita como a faixa de concentração preferida. Uma diminuição na pressão sangüínea e um aumento no volume de ultrafiltragem foram da mesma maneira verificados clinicamente com uma solução de diálise peritoneal deste tipo com a mesma osmolaridade com relação a soluções padrão já conhecidas tendo concentrações de sódio típicas na faixa de 134 mmoles/l. No entanto, as desvantagens clínicas acima descritas devido a teor de sódio muito baixo também resultam no uso das soluções de diálise peritoneal conhecidas dos pedidos de patente U.S.

O problema de pressão sangüínea alta (em uma concentração de íon de sódio de aproximadamente 134 mmoles/l) ou o problema que efeitos colaterais clínicos devem ser antecipados (em uma concentração de íon de sódio ≤ 120 mmoles/l) então surge com soluções de diálise peritoneal já conhecidas. Como uma regra, uma concentração de íon de sódio na faixa de 134 mmoles/l é ajustada na diálise peritoneal comum hoje uma vez que desta maneira os efeitos colaterais descritos de soluções de diálise com um teor de sódio baixo podem ser evitados. O problema simultaneamente resultante de pressão sangüínea alta é tratado através de medicação.

É o objetivo da presente invenção prover uma solução para diálise peritoneal que tenha um efeito de diminuição da pressão sangüínea e onde os efeitos colaterais conhecidos pelo uso de soluções de diálise peritoneal com um teor de sódio baixo não aconteçam.

Este objetivo é atingido com uma solução para diálise peritoneal tendo as características de acordo com a reivindicação 1. De acordo com isto, a concentração de íon de sódio da solução de diálise peritoneal se en-

contra em uma faixa de a partir de 121 a 129 mmoles/l. Em um aspecto preferido da invenção, a concentração de íon de sódio da solução se encontra na faixa de a partir de 124 a 126 mmoles/l. Resultados particularmente favoráveis podem ser conseguidos com uma solução de diálise peritoneal cuja concentração de íon de sódio se encontra em 125 mmoles/l. Uma solução de diálise peritoneal com um teor de sódio de 125 mmoles/l é então particularmente preferida.

Sódio é tipicamente usado na forma de sal de mesa (NaCl), isto é, como um cloreto. Uma redução na concentração de íon de sódio pode então resultar em uma redução equimolar na concentração de íon de cloreto. Um efeito sinérgico não pode ser impedido devido à concentração de íon de cloreto necessariamente da mesma maneira diminuída no caso do uso de sódio como o cloreto.

A solução de acordo com a invenção para diálise peritoneal permite uma diminuição eficaz da pressão sangüínea evitando os efeitos colaterais, com esses efeitos acontecendo em um teor de íon de sódio na faixa reivindicada e particularmente pronunciadamente a 125 mmoles/l e de preferência 91-94 mmoles/l de teor de íon de cloreto. É igualmente possível ajustar a concentração de íon de sódio em uma faixa entre 126 e 129 mmoles/l, por exemplo, a 127 mmoles/l ou a 128 mmoles/l. Os valores de concentração abaixo do valor particularmente preferido são de 125 mmoles/l, isto é, 121, 122, 123 e 124 mmoles/l, isto é, concentrações na faixa de 121-124 mmoles/l são também concebíveis. As concentrações de íon de cloreto adotadas devem ser particularmente preferidas nesta relação. A solução de diálise peritoneal de acordo com a presente invenção resulta em um aumento na excreção de sal e serve para apoiar a dieta de sal oral. Agentes anti-hipertensivos podem ser desnecessários em mais de 50% dos pacientes com diálise peritoneal devido ao efeito de diminuição da pressão sangüínea da solução de acordo com a invenção.

Em um aspecto adicional da invenção, é providenciado ainda que a solução para diálise peritoneal ainda compreenda um agente osmótico, eletrólitos adicionais e um tampão.

Sabe-se da EP 0 935 967 A2 prover uma solução de diálise peritoneal consistindo em duas soluções separadas, com a primeira solução separada contendo íons de cálcio, sais de eletrólito adicionais e glicose e sendo acidificada para pH abaixo de 3,2 usando um ácido fisiologicamente compatível e com uma segunda solução separada contendo bicarbonato com um teor de ≤ 10 mmoles/l e o sal contendo um ácido fraco com um pKa < 5. Uma solução de diálise peritoneal deste tipo produz a vantagem que, por um lado, a degradação da glicose é prevenida durante a esterilização com calor e que, por outro lado, nenhuma demanda especial deve ser feita no material da bolsa com relação às propriedades de barreira do CO_2 devido à pressão parcial do CO_2 baixa.

Uma solução para diálise peritoneal deste tipo que consiste em duas soluções separadas pode ser também considerada para a presente invenção.

É providenciado ainda para que a solução consista em duas soluções separadas e que a primeira solução separada compreenda o agente osmótico e um ácido fisiologicamente compatível e que a segunda solução compreenda um tampão.

Se a solução para diálise peritoneal consistir em duas soluções separadas, é providenciado ainda que íons de sódio estejam presentes em cada uma das soluções separadas. Neste contexto, a razão de mistura deve ser ajustada de modo que a concentração de íon de sódio da solução de diálise peritoneal, isto é, da solução de aplicação acabada, se encontre na faixa entre 121 e 129 mmoles/l, de preferência entre 124 e 126 mmoles/l e particularmente de preferência a 125 mmoles/l.

Em um aspecto adicional da presente invenção, é providenciado que uma solução de diálise peritoneal compreenda ainda íons de cálcio, íons de magnésio, íons de H^+ em excesso, íons de cloreto, íons de lactato, íons de hidrogeno carbonato e glicose em adição a íons de sódio.

Se duas soluções separadas forem usadas, é providenciado que mais eletrólitos, o agente osmótico (por exemplo, glicose) bem como um ácido fisiologicamente compatível estejam presentes em uma primeira solução

separada em adição a íons de cálcio. O sistema de tampão pode ser representado em uma segunda solução separada. Isto pode, por exemplo, consistir em bicarbonato e o sal de um ácido fraco (por exemplo, lactato). De acordo com o ensinamento da EP 0 935 967 A2, resultados favoráveis são conseguidos quando a primeira solução separada é acidificada para um pH abaixo de 3,2 e quando a concentração de bicarbonato da segunda solução separada não excede 10 mmoles/l. Referência é feita ao teor da EP 0 935 967 A2.

Se a solução de diálise peritoneal consistir em duas soluções separadas, é providenciado que a primeira solução separada inclua os componentes que seguem:

Íons de sódio [mmol/l]:	172-200
Íons de cálcio [mmol/l]:	2-4
Íons de magnésio [mmol/l]:	0,8-1,2
Íons de H^+ em excesso [mmol/l]:	0,9-1,1
Cloreto [mmol/l]:	176-210
Glicose [mmol/l]:	100-500

A segunda solução separada pode incluir os componentes que seguem:

Íons de sódio [mmol/l]:	70-80
Lactato [mmol/l]:	65-75
Hidrogeno carbonato [mmol/l]:	4-6

A faixa de concentração dos íons de sódio da solução de aplicação de acordo com a invenção pode ser facilmente ajustada através de uma razão de mistura adequada das primeira e segunda soluções separadas.

Outros sistemas de tampão adequados podem ser também considerados em adição ao sistema de tampão baseado em lactato e hidrogeno carbonato. Uma solução tamponada puramente de bicarbonato pode ser usada, por exemplo. Deste modo, em um aspecto adicional da invenção, é providenciado para que o tampão consista em um tampão de hidrogeno carbonato. Nesta relação, é providenciado para que a solução consista em duas soluções separadas. A primeira solução separada pode conter íons de sódio,

íons de cálcio, íons de magnésio, íons de H^+ em excesso, íons de cloreto e glicose e a segunda solução separada pode conter íons de sódio e íons de hidrogeno carbonato.

A primeira solução separada pode ser composta como segue:

Íons de sódio [mmol/l]:	172-200
Íons de cálcio [mmol/l]:	2-4
Íons de magnésio [mmol/l]:	0,8-1,2
Íons de H+ em excesso [mmol/l]:	0,9-1,1
Cloreto [mmol/l]:	176-210
Glicose [mmol/l]:	100-500

A segunda solução separada pode conter o tampão de bicarbonato e ter a composição que segue:

Íons de sódio [mmol/l]:	70-80
Hidrogeno carbonato [mmol/l]:	<80

Se duas soluções separadas forem usadas, elas são tipicamente esterilizadas com calor, subseqüentemente combinadas para formarem a solução de aplicação e então aplicadas no paciente. Ao invés de duas soluções separadas, mais de duas podem ser também usadas contanto que isso seja significante para o caso individual.

É igualmente concebível apenas prover uma solução separada e apresentar íons de sódio nela na faixa de concentração de acordo com a invenção.

A presente invenção refere-se ainda a uma bolsa com câmara dupla tendo uma solução de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 que consiste em uma bolsa plástica onde uma primeira câmara com a primeira solução separada e uma segunda câmara com a segunda solução separada são dispostas adjacentes uma à outra, com ambas câmaras sendo separadas por uma costura dimensionada de modo que ela abra sob pressão em uma das câmaras enchidas com líquido de modo que o teor das duas câmaras possa ser misturado um com o outro. Em uma bolsa de câmara dupla deste tipo, o sistema de tampão consistindo em, por exemplo, lactato e bicarbonato, pode ser armazenado em uma câmara da bolsa, enquanto a

glicose e os eletrólitos podem ser armazenados em uma segunda câmara em um ambiente ácido. Após a esterilização, os conteúdos da bolsa são misturados um com o outro e fornecidos ao paciente. Nesta relação, as concentrações de íon de sódio das duas soluções separadas devem ser selecionadas de modo que a concentração de íon de sódio de acordo com a invenção resulte na solução de aplicação acabada.

Detalhes e vantagens adicionais da invenção serão explicados em mais detalhes com referência às modalidades mostradas a seguir:

Estudo Fase II	Solução com pouco sódio CAPD FME, 2003			Solução com pouco sódio CAPD Nakayama e outros, 1994		
Tempo (semanas) Pacientes	W 0 N=4	W +2 N=4	W +4 N=4	W 0 N=9	W +2 N=8	W +4 N=7
D sódio (mmol/l)	134	125	125	132	120	120
D cloreto (mmol/l)	102,5	93,5	93,5	96	84	84
MAD (mmHg)	116	105	108	123	116	107
KG (kg)	65,5	65,5	64,8	61	61,7	61,6
S sódio médio (mmol/l)	138,8	135,5	137,0	137	133	136
Volume de UF médio (ml/dia)	1088	n.a.	1068	918	880	890
Excreção de TPN média (mmol/dia)	83,2	n.a.	55,1	38	n.a.	85
SUE	Nenhum			2 saídas: 1 x hiponatremia, 1 hiperhidratação		

Legenda: FME, Fresenius Medical Care; W, week; N, número de pacientes; D, dialisato; S, soro; MAD, pressão(sangüínea) arterial média (fórmula: MAD = (SBD-DBD)/3+DBD; SBD pressão sangüínea sistólica; DBD, pressão sangüínea diastólica; KG, peso do corpo; UFV, volume de ultrafiltragem; TPNA, excreção de sódio transperitoneal; SUE, evento indesejado sério; n.a., não-disponível.

A tabela mostra os resultados de um estudo onde os pacientes de diálise foram tratados com a solução de diálise peritoneal de acordo com a invenção (colunas 2-4). Os resultados do estudo que podem ser vistos em *Clin. Neph.* Vol. 41(6) (1994) pp. 357-363, Nakayama e outros são descritos em comparação com ela (Colunas 5-7).

Na segunda linha, a duração de tratamento em semanas (W) e o número (N) de pacientes participando no respectivo momento são descritos.

Como resultados das segunda e quinta colunas, os pacientes foram ajustados para teor de 134 mmoles/sódio no início do estudo com a solução de diálise (W 0) de acordo com a invenção e para 132 mmoles/l no estudo de Nakayama e outros. A concentração de íon de cloreto da solução de diálise peritoneal de acordo com a invenção perfazia 93,5 mmoles/l.

A concentração de íon de sódio no dialisato foi então ajustada para 125 mmoles/l de acordo com a presente invenção e comparada com os valores publicados de 120 mmoles/ de acordo com Nakayama e outros.

Pode ser visto a partir da linha 5 da tabela que uma redução clara na pressão sangüínea (MAD) era capaz de ser registrada quando do uso da solução de diálise de acordo com a invenção. Após um tempo de tratamento de duas semanas (W+2), resultou uma diminuição da pressão sangüínea maior do que com o teste de comparação de acordo com Nakayama e outros ambos absolutamente e relativamente apesar da concentração de sódio maior da solução de diálise de acordo com a invenção. Após um tempo de tratamento de quatro semanas, valores de pressão sangüínea comparáveis com o teste de comparação resultaram apesar da concentração de sódio maior da solução de acordo com a invenção.

O volume de ultrafiltragem médio (volume UF) na solução de acordo com a invenção estava em uma ordem de magnitude similar à solução usada no início do teste (teor de 134 mmoles/sódio).

Como resultado da última linha da tabela, a aplicação da solução de diálise peritoneal de acordo com a invenção não resulta em quaisquer efeitos colaterais ou quaisquer incidentes indesejados sérios. Em contraste com isto, dois pacientes tiveram que abortar o estudo nos testes de acordo

com Nakayama e outros. Em um caso, hiper-hidratação foi verificada; em um outro caso, o tratamento foi terminado devido à hiponatremia e os efeitos colaterais resultantes.

A solução de diálise de acordo com a invenção então permite a diálise peritoneal onde os efeitos colaterais conhecidos de soluções de diálise anteriores com um teor de sódio baixo podem ser evitados e onde simultaneamente uma diminuição eficaz da pressão sangüínea pode ser conseguida.

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação de duas soluções separadas para preparação de uma solução misturada para diálise peritoneal, caracterizada pelo fato de que a primeira solução separada compreende um agente osmótico e um ácido fisiologicamente aceitável, em que a segunda solução separada compreende um tampão a base de lactato e carbonato de hidrogênio ou um tampão consistindo em carbonato de hidrogênio, e em que a solução misturada contém íons de sódio em uma concentração entre 124 e 126 mmoles/l.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração de íon de sódio da solução misturada perfaz 125 mmoles/l.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que íons de sódio estão presentes em cada uma das soluções separadas.

4. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a solução misturada compreende ainda íons de cálcio, íons de magnésio, íons de cloreto, e glicose.

5. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a primeira solução separada compreende os componentes que seguem:

Íons de sódio [mmol/l]:	172-200
Íons de cálcio [mmol/l]:	2-4
Íons de magnésio [mmol/l]:	0,8-1,2
Íons de H^+ em excesso [mmol/l]:	0,9-1,1
Cloreto [mmol/l]:	176-210
Glicose [mmol/l]:	100-500

6. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a segunda solução separada inclui os componentes que seguem:

Íons de sódio [mmol/l]:	70-80
Lactato [mmol/l]:	65-75
Hidrogeno carbonato [mmol/l]:	4-6

7. Combinação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a segunda solução separada inclui os componentes que seguem:

Íons de sódio [mmol/l]:	70-80
Hidrogeno carbonato [mmol/l]:	<80

8. Bolsa de câmara dupla compreendendo uma combinação de duas soluções separadas como definida na reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma bolsa plástica compreendendo uma primeira câmara compreendendo uma primeira solução separada e compreendendo uma segunda câmara compreendendo a segunda solução adjacente à primeira câmara, em que ambas câmaras são separadas por uma costura dimensionada de modo que ela abra sob pressão em uma das câmaras de modo que os teores das duas câmaras são misturados.