



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

(21) PI 1104153-6 A2



(22) Data de Depósito: 25/08/2011

(43) Data da Publicação: 25/08/2015
(RPI 2329)

(54) Título: FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, BOLSA PRONTA PARA USO, KIT, USOS E MÉTODO DE TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL

(51) Int.Cl.: A61K33/06; A61P13/12

(73) Titular(es): EUROFARMA LABORATORIOS LTDA

(72) Inventor(es): MAURIZIO BILLI

(57) Resumo: FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, BOLSA PRONTA PARA USO, KIT, USOS E MÉTODO DE TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL. A presente invenção refere-se, de maneira abrangente, a uma formulação eletrolítica útil no tratamento de insuficiência renal, especialmente na hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD), sendo apresentada em diversas configurações, propiciando vantagens ao tratamento de pacientes críticos. De maneira particular, a presente invenção propicia um tratamento mais seguro, diminuindo a incidência de eventos indesejáveis, como a acidose metabólica. A invenção trata também de um kit contendo a formulação eletrolítica, bem como de métodos para otimizar o tratamento por hemodiálise.

**FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, BOLSA PRONTA PARA
USO, KIT, USOS E MÉTODO DE TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA
RENAL**

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se, de maneira abrangente, a uma formulação eletrolítica útil no tratamento de insuficiência renal, especialmente na hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD), sendo apresentada em diversas configurações, propiciando vantagens ao
10 tratamento de pacientes críticos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

 A hemodiálise é uma terapia de substituição da função renal para pacientes portadores de insuficiência renal aguda ou crônica, sendo uma opção de tratamento desde
15 os anos 60.

 Deste então, muito se aprendeu em relação a este método, porém, mesmo com as melhorias dos procedimentos e equipamentos, a hemodiálise ainda é uma terapia complicada e inconveniente, que representa muitos riscos para o
20 paciente.

 Na hemodiálise, o sangue é retirado através de um acesso vascular e impulsionado por uma bomba até o filtro de diálise ou dialisador. No dialisador, o sangue é exposto à solução de diálise, também conhecida como dialisato, através de uma membrana semipermeável que permite trocas de
25 substâncias entre o sangue e o dialisato. Após ser retirado do paciente e passado através do dialisador, o sangue filtrado é então devolvido ao paciente pelo acesso vascular.

30 Os principais dispositivos presentes nas máquinas de diálise são: monitor de pressão, temperatura, condutividade do dialisato, volume de ultrafiltração e detector de ar.

O princípio básico de funcionamento da hemodiálise é simples, uma membrana de celofane com pequenos poros é interposta entre o sangue e o dialisato. O sangue tem uma concentração muito alta de moléculas e de
5 resíduos metabólicos, compostos estes que não existem no fluido de diálise.

Nesse processo as moléculas e resíduos metabólicos do sangue tendem naturalmente a atravessar a membrana do dialisador em direção ao dialisato, que
10 apresenta uma menor concentração. A passagem das moléculas sanguíneas para o fluido dialisador continua até que a concentração dos dois líquidos se iguale totalmente.

Com o objetivo de evitar a coagulação do sangue no interior da máquina ou nas conexões, injeta-se na
15 tubulação um anticoagulante.

É importante que não haja formação de bolhas no sangue, pois sua presença na circulação do paciente poderia causar obstrução dos vasos sanguíneos pulmonares.

É necessário também utilizar uma bomba para
20 forçar o sangue através da membrana do dialisador, pois se o sangue chegar frio ao paciente poderia ocorrer facilmente uma hipotermia.

Existem pedidos de patentes que mencionam composições para hemodiálise, das quais podem ser
25 destacados: PI 9002474-5, US 5.589.197, WO 98/10745, US 6.251.437, US 6.689.393, PI 9506021-9, PI 9804330-7, PI 9804866-0, PI 0208003-6, PI 0301023-6, PI 0317450-6, PI 0511080-7, PI 0603844-1 e PI 0603854-1.

Os métodos contínuos representam um grande avanço
30 no tratamento, sobretudo pela grande vantagem da possibilidade de uma maior estabilidade hemodinâmica e um aporte nutricional eficaz.

A hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD) é um

método de substituição da função renal indicado para pacientes com insuficiência renal aguda, internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Para tal, é utilizada uma máquina denominada 'FAD 100', que permite a retirada de
5 volume e toxinas lentamente, permitindo a redução de alterações hemodinâmicas.

É um procedimento que proporciona uma remoção contínua de fluidos e difusão de toxinas urêmicas através de filtro capilar com membrana de baixa permeabilidade e
10 que necessita de uma bomba de sangue para manter o fluxo sanguíneo, obtido por catéteres inseridos em veias profundas.

Na hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD), o fluxo sanguíneo é menor (100 a 200 ml/min) do que o fluxo durante a hemodiálise intermitente (300 a 350 ml/min),
15 portanto é uma técnica mais recomendada para pacientes hemodinamicamente instáveis ou em quadro de choque instalado, já que é eficiente para remoção de uréia e de outras moléculas pequenas. O *clearance* (depuração plasmática), a perda de volume e as escórias são lentas, o
20 que acarreta em um aumento na duração do procedimento.

Classicamente, nas sessões de hemodiálise são empregadas duas soluções concentradas, uma alcalina e outra ácida.

25 A solução ácida contém glicose, componentes eletrolíticos e uma pequena quantidade de ácido orgânico (acético, láctico ou cítrico). Já solução alcalina contém bicarbonato de sódio (8,4%) como agente tamponante, visando manutenção do equilíbrio ácido-base.

30 A utilização de duas soluções evita precipitações e, principalmente, as reações adversas atribuídas ao acetato, usado anteriormente como tampão. Durante a sessão, as duas soluções são continuamente aspiradas e misturadas

com água tratada, constituindo o banho de diálise diluído, com pH na faixa de 6,8 a 7,3 e sem risco de precipitação de sais de cálcio ou magnésio.

5 Apesar de todos os cuidados adicionais como o controle da ultrafiltração, o desenvolvimento de membranas mais biocompatíveis e a crescente sofisticação das máquinas de hemodiálise, ainda hoje ocorrem diversas complicações em cerca de 30% das sessões de hemodiálise.

10 Uma complicação bastante presente no paciente é a acidose metabólica, que ocorre quando a concentração de acetato ou bicarbonato no dialisato é baixa, podendo ocasionar degradação protéica e oxidação de aminoácidos.

15 Outro problema recorrente é a contaminação das bolsas de hemodiálise, que pode ocorrer pela manipulação intensa das formulações e também pela constante troca das bolsas, o que muitas vezes acaba por contaminar o catéter utilizado.

20 De maneira adicional, as bolsas tradicionais utilizadas em hemodiálise apresentam soluções contendo glicose, que as tornam impróprias para o uso em pacientes diabéticos ou com suscetibilidade a crises de hiperglicemia.

25 Dessa forma, em face dos problemas citados e ainda não superados, persiste a necessidade do desenvolvimento de formulações para hemodiálise que contornem as dificuldades apresentadas e contribuam para o avanço do tratamento, proporcionando mais conforto ao paciente.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

30 Em virtude das complicações intrínsecas da hemodiálise e dos problemas não superados da técnica, a presente invenção busca a melhora da segurança do paciente no momento do tratamento, bem como a otimização deste,

através da utilização de novas formulações.

De maneira abrangente, a presente invenção trata de uma formulação desenvolvida para ser administrada no tratamento de insuficiência renal por hemodiálise, proporcionando vantagens ao tratamento.

Conforme utilizado aqui, "formulação" refere-se a um conjunto de compostos úteis no tratamento por hemodiálise, sendo os compostos genericamente definidos como eletrólitos.

De maneira particular, a formulação é para utilização na hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD) e é constituída por diversos eletrólitos.

Conforme utilizado aqui, o termo "eletrólitos" refere-se a qualquer substância que dissociada ou ionizada origina íons positivos (cátions) e íons negativos (ânions).

De forma geral, a presente invenção refere-se a uma formulação eletrolítica pronta para uso que é constituída de sulfato de magnésio, pelo menos outro eletrólito e veículos apropriados.

De forma particular, a invenção refere-se a uma formulação eletrolítica para tratamento de pacientes com doenças renais agudas, normalmente associadas a outras comorbidades, tais como acidente politraumático ou ferimento à bala e, também em casos de insuficiência renal aguda, para pacientes hemodinamicamente instáveis em terapias intensivas.

Em um aspecto particular, a invenção trata de uma formulação eletrolítica pronta para uso contendo essencialmente sulfato de magnésio, pelo menos outro eletrólito e veículos apropriados, na qual o sulfato de magnésio utilizado é preferencialmente o sulfato de magnésio heptaidratado e o veículo é água.

A configuração particular da presente invenção

propicia a diminuição da incidência de eventos indesejáveis, como a ocorrência de acidose metabólica, diminuição da taxa de contaminação das formulações e equipamentos utilizados, bem como adequação da
5 administração em pacientes diabéticos e pacientes com suscetibilidade a crises de hiperglicemia, além de propiciar a aditivação de glicose e outros eletrólitos conforme as necessidades de cada paciente.

Dentro de uma realização particular da invenção,
10 os eletrólitos são escolhidos dentre cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, acetatos, carbonatos, fosfatos e bicarbonatos.

Em realizações particulares da presente invenção, a quantidade de sulfato de magnésio, para formulações de
15 100 ml, é de cerca de 0,01 a cerca 0,025 g, preferencialmente cerca de 0,02 g.

Ainda dentro de realizações particulares da invenção, a quantidade dos outros eletrólitos é de cerca de 0,5 a cerca 0,7 g, preferencialmente cerca de 0,6 g.

20 As configurações particulares da invenção, especialmente no que se refere à seleção dos ingredientes, bem como as quantidades específicas dos compostos utilizados, propiciam vantagens da composição desenvolvida.

Em um outro aspecto, a invenção trata ainda de
25 bolsas prontas para uso que compreendem essencialmente a formulação tal como aqui descrita.

As ditas bolsas comportam volumes de 2.000 ml, 2.850 ml, 3.000 ml e 5.000 ml, prontas para o uso, o que propicia diminuição da taxa de contaminação e a grande
30 capacidade torna possível poucas trocas de bolsas por paciente/dia, o que também diminui a probabilidade de contaminações das formulações e do catéter.

De maneira particular, as bolsas são constituídas

de material polimérico, selecionado dentre polipropileno (PP), cloreto de polivinila (PVC), copolímeros de etilenoacetato de vinila (EVA), dicloridrato de polivinila, e similares.

5 A presente invenção propicia menor suscetibilidade a infecções, uma vez que a formulação da presente invenção é passível de ser produzida em escala industrial, podendo ser submetida ao processo de esterilização final, e também apresenta extensa validade.

10 Em um aspecto adicional, a presente invenção
refere-se a um kit que compreende uma bolsa contendo a
formulação eletrolítica tal como aqui descrita e instruções
para uso.

A presente invenção se refere também ao uso da
15 formulação eletrolítica na fabricação de bolsas prontas
para uso, que são úteis no tratamento por hemodiálise.

De modo particular, o uso da formulação eletrolítica descrito acima é na hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD).

20 Em ainda outro aspecto adicional, a invenção trata de um método de tratamento de insuficiência renal que compreende a realização de hemodiálise em um paciente em necessidade de tal tratamento, com utilização da formulação eletrolítica descrita acima.

25 **EXEMPLOS**

O exemplo dado a seguir deve ser entendido como concretização particular da invenção, sem por esse motivo impor restrição de qualquer forma ou natureza.

EXEMPLE 1

30 FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA DE ACORDO

COM A PRESENTE INVENÇÃO

APRESENTAÇÃO EM BOLSA COM 100 ml

TABELA 1

Componente	Quantidade
Cloreto de Sódio	0,6140 g
Sulfato de Magnésio Heptaidratado	0,018596 g
Água para Injeção	q.s.p.

Existem testes que podem demonstrar a ocorrência de acidose metabólica, sendo particularmente importante tal detecção para pacientes em tratamento de disfunção renal, por meio das concentrações de eletrólitos durante o
5 tratamento com hemodiálise.

As concentrações de eletrólitos e o equilíbrio ácido-base são interligados, e um ou mais eletrólitos costumam se alterar nos distúrbios ácido-base metabólicos. Em pacientes com acidose metabólica, calcula-se o *anion gap*
10 (AG ou AGAP) (intervalo aniônico) usando os resultados dos eletrólitos para determinar os distúrbios responsáveis pela alteração ácido-base.

A fórmula mais usada para o cálculo de *anion gap* pode ser descrita como:

15
$$AG = \text{Sódio} - (\text{Cloreto} + \text{Bicarbonato} [\text{total CO}_2])$$

Os valores normais variam de 8 a 16. Acidose metabólica com AG aumentado está associada com situações onde ocorre ganho de ácido (acidose láctica, cetoacidose diabética, uremia) enquanto que acidose metabólica com AG
20 normal está associada com situações onde ocorre perda de base (acidose tubular renal, diarreia).

O homem da técnica, a partir dos ensinamentos aqui relatados, é capaz de preparar formulações não inteiramente divulgadas, mas que cumprem as mesmas funções
25 e atingem resultados semelhantes. Tais realizações equivalentes estão englobadas nas reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, caracterizada por conter sulfato de magnésio, pelo menos outro eletrólito e veículos apropriados.

5 2. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sulfato de magnésio é heptaidratado.

10 3. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito outro eletrólito é selecionado entre cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, acetatos, carbonatos, fosfatos e bicarbonatos.

15 4. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito veículo é água.

5. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade do dito outro eletrólito, em formulações de 100 ml, ser de cerca de 0,5 a cerca de 0,7 g.

20 6. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade do dito outro eletrólito, em formulações de 100 ml, ser preferencialmente cerca de 0,6 g.

25 7. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de sulfato de magnésio, em formulações de 100 ml, ser de cerca de 0,01 a cerca 0,025g.

30 8. FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a quantidade de sulfato de magnésio, em formulações de 100 ml, ser de cerca de 0,02 g.

9. BOLSA PRONTA PARA USO, caracterizada pelo fato de que compreende a formulação de acordo com uma

qualquer das reivindicações 1 a 8.

10. BOLSA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato conter volumes de 2.000 ml, 2.850 ml, 3.000 ml e 5.000 ml.

5 11. BOLSA PRONTA PARA USO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de ser constituída de um material selecionado de polipropileno (PP), cloreto de polivinila (PVC), copolímeros de etileno-acetato de vinila (EVA), dicloridrato de polivinila, e similares.

10 12. KIT, caracterizado por compreender a bolsa pronta para uso de acordo com uma qualquer das reivindicações 9 a 11 e instruções de uso.

15 13. USO, da formulação eletrolítica de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizada por ser para a fabricar uma bolsa pronta para uso útil no tratamento por hemodiálise.

14. USO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de a bolsa pronta para uso ser útil no tratamento por hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD).

20 15. MÉTODO DE TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL, caracterizado por compreender a realização de hemodiálise em um paciente em necessidade de tal tratamento, com utilização da formulação eletrolítica descrita em uma qualquer das reivindicações 1 a 8.

RESUMO**FORMULAÇÃO ELETROLÍTICA PRONTA PARA USO, BOLSA PRONTA PARA USO, KIT, USOS E MÉTODO DE TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL**

5 A presente invenção refere-se, de maneira abrangente, a uma formulação eletrolítica útil no tratamento de insuficiência renal, especialmente na hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD), sendo apresentada em diversas configurações, propiciando vantagens ao tratamento de pacientes críticos.

10 De maneira particular, a presente invenção propicia um tratamento mais seguro, diminuindo a incidência de eventos indesejáveis, como a acidose metabólica.

A invenção trata também de um kit contendo a formulação eletrolítica, bem como de métodos para otimizar o
15 tratamento por hemodiálise.