



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 332 636**

⑫ Número de solicitud: 200802363

⑤① Int. Cl.:
A61K 31/6615 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫② Fecha de presentación: **06.08.2008**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **09.02.2010**

⑫④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
09.02.2010

⑦① Solicitante/s: **Universitat de les Illes Balears**
Ctra. de Valldemossa, Km. 7,5
07122 Palma de Mallorca, Illes Balears, ES

⑦② Inventor/es: **Grases Freixedas, Félix;**
Perelló Bestard, Joan;
Tur Espinosa, Fernando;
Costa Bauzá, Antonia;
Prieto Almirall, Rafael M. y
Gomila Muñoz, Isabel

⑦④ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤④ Título: **Composición de líquido de diálisis.**

⑤⑦ Resumen:

Composición de líquido de diálisis.

La presente invención se refiere a un líquido dializante, que comprende inositoles fosfato y/o bisfosfonatos, y su utilización para evitar la pérdida de sustancias de interés biológico en el organismo de pacientes sometidos a diálisis y para mantener unos niveles fisiológicos adecuados de dichas sustancias, siendo estas sustancias inhibidores de la cristalización patológica.

ES 2 332 636 A1

DESCRIPCIÓN

Composición de líquido de diálisis.

5 La presente invención se refiere a un líquido dializante, que comprende inositoles fosfato y/o bisfosfonatos, y su utilización para evitar la pérdida de sustancias de interés biológico en el organismo de pacientes sometidos a diálisis y para mantener unos niveles fisiológicos adecuados de dichas sustancias, siendo estas sustancias inhibidores de la cristalización patológica.

10 Estado de la técnica anterior

La disfunción renal aguda consiste en una disminución rápida de la función renal excretora. Los pacientes que sufren esta afectación se tratan con diferentes alternativas terapéuticas, entre las que destacan la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

15 En los procesos de fallo renal, debido a la falta de función excretora, se produce una acumulación de productos de desecho metabólico. Cuando los riñones no pueden efectuar su función, la persona necesita someterse a un proceso de diálisis o un transplante de riñón para sobrevivir.

20 La diálisis es una de las alternativas que se utiliza como tratamiento para esta alteración e implica la utilización de una membrana semipermeable que separa la sangre de otro líquido llamado líquido dializante o líquido de diálisis.

En la hemodiálisis, se utiliza un riñón artificial, cuya parte más importante es el dializador. Éste consta de un compartimento para la sangre y otro para el líquido de diálisis, circulando ambos fluidos siempre en direcciones opuestas para aprovechar al máximo la difusión a favor del gradiente de concentración de soluto. Ambos compartimentos están separados por una membrana semipermeable que puede ser básicamente de 4 tipos:

- Membranas de celulosa (Cuprofan): es la más utilizada. Se compone de cadenas de anillos de glucosa con abundantes grupos hidroxilo libres.
- Membranas de celulosa sustituida: se obtiene mediante enlace químico de un gran número de radicales hidroxilo libres al acetato. También llamada acetato de celulosa.
- Membranas celulosintéticas: modificación mediante la adición de un material sintético, como el dietilaminoetilo en la producción de Hemofan.
- Membranas sintéticas: no contienen celulosa, tienen una mayor permeabilidad y son más biocompatibles que las membranas de celulosa. La variedad de este tipo de membranas incluye poliacrilonitrilo, polisulfona, poliamida o polimetilmetacrilato.

En la diálisis peritoneal el esquema de funcionamiento es análogo a la hemodiálisis, aunque la membrana semipermeable utilizada es el propio mesotelio peritoneal que recubre la superficie interna de la cavidad abdominal y la de los órganos en su interior. Así, el líquido de diálisis se introduce en la propia cavidad peritoneal, mientras que el compartimento para la sangre es la luz de los capilares que irrigan al mesotelio peritoneal.

El líquido de diálisis tiene una composición tal que, mediante un proceso de difusión, permite eliminar las sustancias de desecho de la sangre y, adicionalmente, permite regular el volumen de agua y la concentración electrolítica de la misma debido a su composición controlada en iones como, por ejemplo, sodio, potasio, cloruro, magnesio o calcio.

Este líquido presenta también una concentración elevada de glucosa (que le permite alcanzar una osmolaridad isotónica con la del plasma) y está tamponada con un amortiguador acetato o bicarbonato.

Sin embargo, en la sangre existen de forma natural sustancias que no están presentes en el líquido de diálisis y que, sin embargo, presentan interés biológico. Estas sustancias sufren un proceso de aclaramiento al realizar un proceso de diálisis utilizando una membrana semipermeable (Van der Kaay J, Van Haastert PJM., *Analytical Biochemistry* 1999; 225: 183-185). Adicionalmente, este proceso de aclaramiento puede llegar a eliminar el 100% de la sustancia, porcentaje que puede modificarse en función de la fuerza iónica del medio.

60 Descripción de la invención

Existe la necesidad de mejorar la composición de los líquidos de diálisis para que, tras el proceso de diálisis, la concentración de algunas sustancias biológicas del suero sanguíneo no disminuya de forma sustancial o bien introducir ciertas sustancias en el líquido dializante para que su concentración en el plasma después de la diálisis sea adecuada.

La presente invención se refiere, por tanto, a la introducción de sustancias de interés biológico en composiciones de líquido de diálisis y la utilización de las mismas con el objeto de evitar la pérdida de dichas sustancias de la sangre,

mantener unos niveles plasmáticos adecuados o bien incrementar los niveles plasmáticos hasta valores fisiológicamente adecuados.

El interés de estas sustancias y compuestos similares en pacientes dializados es especialmente relevante si se considera que el fallo renal conduce a situaciones de hiperfosfatemia, que incrementa la sobresaturación del fosfato cálcico en la orina, y que, por lo tanto, puede acarrear procesos patológicos de calcificación cardiovascular.

El objetivo de la presente invención es introducir sustancias con actividad como inhibidores de la cristalización en composiciones de líquidos de diálisis. Específicamente, se pretende introducir inositoles fosfato, más concretamente el fitato, y/o bisfosfonatos en composiciones de líquidos de diálisis.

Concretamente, la presente invención se refiere a composiciones de líquidos de diálisis que contengan sustancias con actividad como inhibidores de la cristalización. Más particularmente, estas sustancias son inositoles fosfato, preferiblemente el fitato, y/o bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos resistentes a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas y, por lo tanto, su aporte exógeno vía oral resulta más eficaz que el propio pirofosfato. Si bien su uso como fármacos se focaliza en el tratamiento de los procesos resorptivos óseos, también presentan propiedades como inhibidores de la cristalización de sales cálcicas. Por otro lado, el fitato o myo-inositol hexafosfato es una molécula con notables propiedades como inhibidor de la cristalización de sales cálcicas, al presentar 6 grupos fosfato y, por tanto, una elevada afinidad por iones divalentes como el calcio. Así, se han descrito propiedades preventivas del desarrollo de calcificaciones patológicas, como la litiasis renal o las calcificaciones cardiovasculares.

La introducción de sustancias en composiciones de líquido de diálisis puede evitar la pérdida de las mismas de la sangre, mantener unos niveles plasmáticos adecuados o bien incrementar sus niveles plasmáticos hasta valores fisiológicamente adecuados.

En la presente invención por “inhibidor de la cristalización” se entiende una sustancia que es capaz de evitar, frenar o disminuir la cristalización en cualquiera de sus etapas, ya sea nucleación, crecimiento cristalino o agregación.

En la presente invención por “líquido de diálisis” o “líquido dializante” se entiende una disolución de composición electrolítica similar a la del plasma sanguíneo y que no contiene sustancias de desecho que se acumulan en el organismo en caso de insuficiencia renal. Dicha disolución se utiliza en los procesos de diálisis para reducir la acumulación de productos de desecho metabólico, para regular el volumen plasmático y para regular la concentración de los electrolitos en la sangre.

Es bien conocido por un experto en la materia que una de las partes claves en el proceso de diálisis es la membrana dializante, la cual forma parte del riñón artificial en el caso de la hemodiálisis y es el propio mesotelio peritoneal en el caso de la diálisis peritoneal. En ambos casos, el tamaño de poro de la membrana evita la pérdida de macromoléculas como las proteínas en el proceso de diálisis, pero permite el intercambio de electrolitos y sustancias de bajo peso molecular. De esta forma, en los líquidos de diálisis utilizados se introducen cantidades adecuadas de iones tales como el sodio, potasio, cloruro, magnesio o calcio para mantener unos niveles plasmáticos adecuados.

Sin embargo, no se ha descrito la incorporación de inositoles fosfato y/o bisfosfonatos en dichas composiciones del líquido dializante, hecho que permite evitar la reducción de su concentración plasmática en el proceso de diálisis (debido al gradiente de concentración existente entre la sangre y el líquido dializante que permite la difusión y, por tanto, el aclaramiento de estas sustancias) o bien mantener/incrementar su concentración plasmática tras el proceso de diálisis (figuras 1-4). Se trata, generalmente, de sustancias de bajo peso molecular y que, por tanto, atraviesan los poros de las membranas semipermeables utilizadas en la diálisis.

Estas sustancias pueden ser naturales, como es el caso del fitato y otros inositoles fosfato, pero también pueden incluirse en la composición del líquido de diálisis sustancias sintéticas que puedan ejercer una función similar, como es el caso de los bisfosfonatos.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición de un líquido de diálisis que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización seleccionadas de la lista que comprende inositol fosfato, bisfosfonato, cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de ellas.

El inositol fosfato puede contener de entre 1 y 6 grupos fosfato (inositol mono-, di-, tri-, tetra-, penta- y hexafosfato). Preferiblemente el inositol fosfato es inositol hexafosfato (ó también llamado ácido fítico ó fitato).

El bisfosfonato utilizado en la composición se selecciona de la lista que comprende ácido etidróico, ácido alendróico, ácido risedróico, ácido clodróico, ácido ibandróico, ácido zoledróico, ácido tiludróico, ácido pamidróico, sus sales ó cualquiera de sus posibles combinaciones.

Una realización preferida del líquido de diálisis de la invención además comprende otros compuestos como por ejemplo, pero sin limitarse, pirofosfato y/o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La concentración de estas sustancias en el líquido de diálisis dependerá de varios factores como son, la composición del líquido de diálisis al que se adiciona, el tiempo de diálisis, la severidad de la disfunción renal, etc... En la presente invención se han realizado composiciones de líquido de diálisis estables donde la cantidad de inositol fosfato y/o bisfosfonato oscila entre 0.01 μM y 0.1 M. Preferiblemente, la concentración de inositol fosfato y/o bisfosfonato oscila entre 0.1 μM y 10 mM; más preferiblemente de entre 0.1 μM y 5 mM.

Un ejemplo de composición de líquido de diálisis (tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis) al que se podrían adicionar este tipo de sustancias, estaría compuesto de glucosa, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, amortiguador (principalmente, pero sin limitarse, bicarbonato o acetato), etc...; Por otro lado, la elevada concentración de glucosa permite regular la osmolaridad para que sea isotónica con el plasma. Adicionalmente, pueden introducirse en el plasma dextrosa, lactato, heparina, antibióticos y compuestos auxiliares que realicen alguna función específica.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición del líquido de diálisis de la invención para hemodiálisis o diálisis peritoneal. Este líquido de diálisis que contiene una sustancia inhibidora de la cristalización se utiliza para mantener, incrementar ó evitar la disminución de la concentración plasmática de dicha sustancia inhibidora.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

25 Descripción de las figuras

Fig. 1.- Muestra como el fitato en una muestra de plasma sanguíneo artificial en el proceso de diálisis utilizando un líquido de diálisis sin fitato se pierde por aclaramiento hasta un 40% en 20 horas.

Fig. 2.- Muestra como el fitato en una muestra de plasma sanguíneo artificial en el proceso de diálisis utilizando un líquido de diálisis con una concentración de fitato superior a la del plasma permite incrementar la concentración plasmática a lo largo de un período de 20 horas.

Fig. 3.- Muestra como el etidronato en una muestra de plasma sanguíneo artificial en el proceso de diálisis utilizando un líquido de diálisis sin etidronato se pierde por aclaramiento hasta un 95.6% en 20 horas.

Fig. 4.- Muestra como el etidronato en una muestra de plasma sanguíneo artificial en el proceso de diálisis utilizando un líquido de diálisis con una concentración de etidronato superior a la del plasma permite incrementar la concentración plasmática a lo largo de un período de 20 horas.

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad del líquido de diálisis de la invención.

Ejemplo 1

Se preparó un plasma artificial (líquido de composición similar a la del plasma) con 1.5 mM de fitato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0.15 M. 25 ml de esta disolución se dializaron durante 20 horas frente a un volumen de 1 L de una disolución de NaCl 0.15 M sin fitato (modelo de líquido dializante). El pH de ambas disoluciones se ajustó a 7.4 utilizando tampón bicarbonato.

Se recogieron alícuotas de 5 mL del líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de fitato en cada una de ellas. Adicionalmente, se determinó la concentración de fitato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

La concentración de fitato en el plasma artificial después de 20 horas de diálisis fue un 40% inferior a la concentración inicial. En la figura 1 puede observarse como durante el proceso de diálisis se produce el aclaramiento del fitato, aumentando la cantidad de fitato en la solución de diálisis hasta alcanzar el 40% de la cantidad inicial en el plasma artificial, después de un período de 20 horas.

Ejemplo 2

Se preparó un plasma artificial con 1.5 mM de fitato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0.15 M. 25 ml de esta disolución se dializaron durante 20 horas frente a un volumen de 1 L de una disolución de NaCl 0.15 M con la misma concentración de fitato que el plasma. El pH de ambas disoluciones se ajustó a 7.4 utilizando tampón bicarbonato.

ES 2 332 636 A1

Se recogieron alícuotas de 5 mL del líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de fitato en cada una de ellas. Adicionalmente se determinó la concentración de fitato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

- 5 Durante el proceso de diálisis no existen variaciones en la concentración de fitato, tanto en el plasma como en el líquido dializante, por lo que la introducción de fitato en el líquido dializante evita la pérdida de esta sustancia en la sangre.

Ejemplo 3

- 10 Se preparó un plasma artificial con 300 μ M de fitato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0.15 M. 25 ml de esta disolución se dializaron durante 20 horas frente a un volumen de 1 L de una disolución de NaCl 0.15 M con una concentración de fitato 5 veces superior a la del plasma. El pH de ambas disoluciones se ajustó a 7.4 utilizando tampón bicarbonato.

- 15 Se recogieron alícuotas de 5 mL del líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de fitato en cada una de ellas. Adicionalmente se determinó la concentración de fitato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

- 20 Los resultados aparecen en la figura 2. Puede observarse como durante el proceso de diálisis hasta el 0.75% del fitato del líquido de diálisis entra en el plasma artificial, por lo que considerando la relación de volúmenes y de concentraciones iniciales, la concentración de fitato en el plasma artificial se ha incrementado en un 140%, por lo que es posible restablecer unos valores normales de fitato mediante su introducción en el líquido de diálisis.

Ejemplo 4

Se preparo un plasma artificial con 5 mM de etidronato, regulando la fuerza fónica con NaCl 0.15 M. 25 ml de esta disolución se dializaron durante 20 horas frente a un volumen de 1 L de una disolución de NaCl 0.15 M sin etidronato (modelo de líquido dializante). El pH de ambas disoluciones se ajustó a 7.4 utilizando tampón bicarbonato.

- 30 Se recogieron alícuotas de 5 mL del líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de etidronato en cada una de ellas. Adicionalmente se determinó la concentración de etidronato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

- 35 La concentración de etidronato en el plasma artificial después de 20 horas de diálisis fue un 95.6% inferior a la concentración inicial. En la figura 3 puede observarse como durante el proceso de diálisis se produce el aclaramiento del etidronato, aumentando la cantidad de etidronato en la solución de diálisis hasta alcanzar el 95.6% de la cantidad inicial en el plasma artificial, después de un período de 20 horas.

Ejemplo 5

Se preparo un plasma artificial con 5 mM de etidronato, regulando la fuerza fónica con NaCl 0.15 M. 25 ml de esta disolución se dializaron durante 20 horas frente a un volumen de 1 L de una disolución de NaCl 0.15 M con la misma concentración de etidronato que el plasma. El pH de ambas disoluciones se ajustó a 7.4 utilizando tampón bicarbonato.

- 45 Se recogieron alícuotas de 5 mL del líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de etidronato en cada una de ellas. Adicionalmente se determinó la concentración de etidronato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

- 50 Durante el proceso de diálisis no existen variaciones en la concentración de etidronato, tanto en el plasma como en el líquido dializante, por lo que la introducción de etidronato en el líquido dializante evita la pérdida de esta sustancia en la sangre.

Ejemplo 6

- 55 Se preparo un plasma artificial con 1 mM de etidronato, regulando la fuerza fónica con NaCl 0.15 M. 25 ml de esta disolución se dializaron durante 20 horas frente a un volumen de 1 L de una disolución de NaCl 0.15 M con una concentración de etidronato 5 veces superior a la del plasma. El pH de ambas disoluciones se ajustó a 7.4 utilizando tampón bicarbonato.

- 60 Se recogieron alícuotas de 5 mL del líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de etidronato en cada una de ellas. Adicionalmente se determinó la concentración de etidronato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

- 65 Los resultados aparecen en la figura 4. Puede observarse como durante el proceso de diálisis hasta el 1.65% del etidronato del líquido de diálisis entra en el plasma artificial, por lo que considerando la relación de volúmenes y de concentraciones iniciales, la concentración de etidronato en el plasma artificial se ha incrementado en un 330%, por lo que es posible incrementar los niveles plasmáticos de etidronato mediante su introducción en el líquido de diálisis.

ES 2 332 636 A1

Ejemplo 7

Composiciones de líquido de diálisis (tanto de hemodiálisis como de diálisis peritoneal) a las que se añaden inositol fosfato y/o bisfosfonatos:

Compuesto	Composición 1	Composición 2
Inositol fosfato y/o bisfosfonato	0.01 μ M - 0.1 M	
glucosa	200 mg/dl	250 mg/dl
sodio	136 mEq/l	146 mEq/l
potasio	0 mEq/l	3 mEq/l
cloro	96 mEq/l	115 mEq/l
calcio	2.5 mEq/l	3.25 mEq/l
magnesio	0,5 mEq/l	1,5 mEq/l
Amortiguador	35 mEq/l	40 mEq/l

La elevada concentración de glucosa permite regular la osmolaridad para que sea isotónica con el plasma. Adicionalmente pueden introducirse en el plasma dextrosa, heparina, lactato, antibióticos y compuestos auxiliares que realicen alguna función específica.

REIVINDICACIONES

1. Composición de un líquido de diálisis que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización seleccionadas de la lista que comprende inositol fosfato, bisfosfonato, sus sales farmacéuticamente aceptables o cualquiera de sus combinaciones.

2. Composición según la reivindicación 1, donde la sustancia inhibidora de la cristalización es el inositol fosfato que contiene entre 1 y 6 grupos fosfato.

3. Composición según la reivindicación 2, donde el inositol fosfato es inositol hexafosfato.

4. Composición según la reivindicación 1, donde el bisfosfonato se selecciona de la lista que comprende ácido etidróico, ácido alendróico, ácido risedróico, ácido zoledróico, ácido tiludróico, ácido pamidróico, ácido clodróico, ácido ibandróico, sus sales ó cualquiera de sus combinaciones.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además comprende pirofosfato.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde las sustancias inhibidoras de la cristalización están en una concentración de entre 0.01 μM y 0.1 M.

7. Composición según la reivindicación 6, donde las sustancias inhibidoras de la cristalización están en una concentración de entre 0.1 μM y 10 mM.

8. Composición según la reivindicación 7, donde las sustancias inhibidoras de la cristalización están en una concentración de entre 0.1 μM y 5 mM.

9. Uso de la composición del líquido de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para hemodiálisis o diálisis peritoneal.

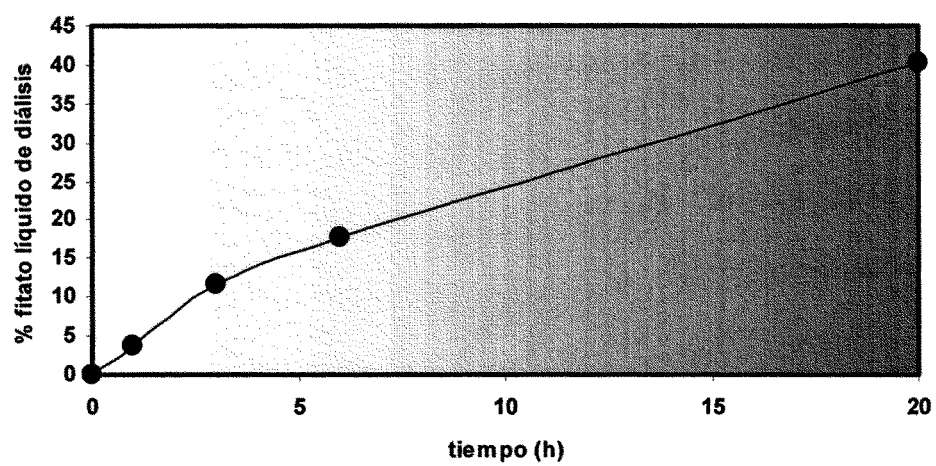


FIG.1

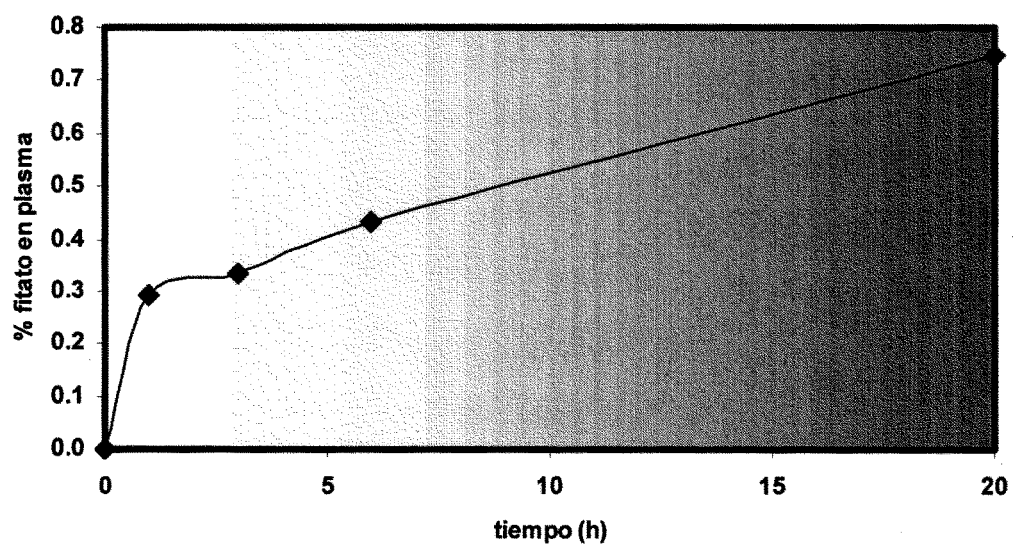


FIG.2

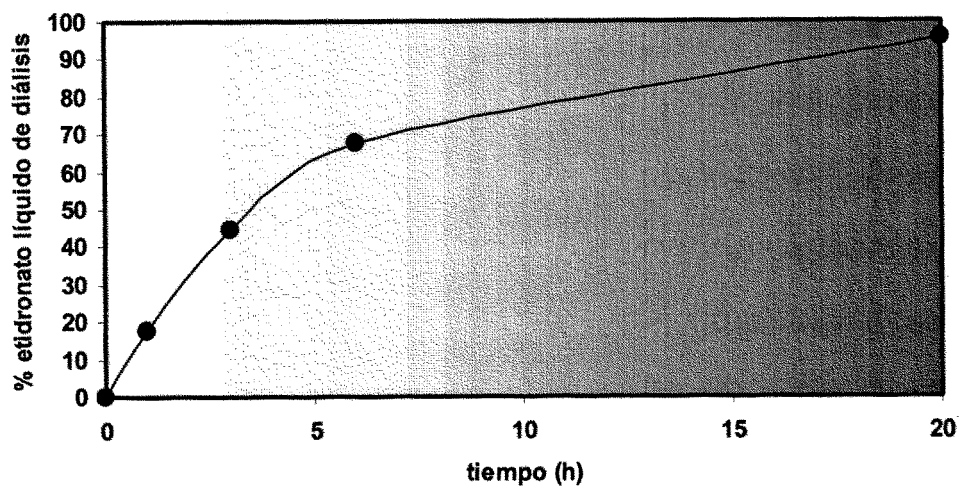


FIG.3

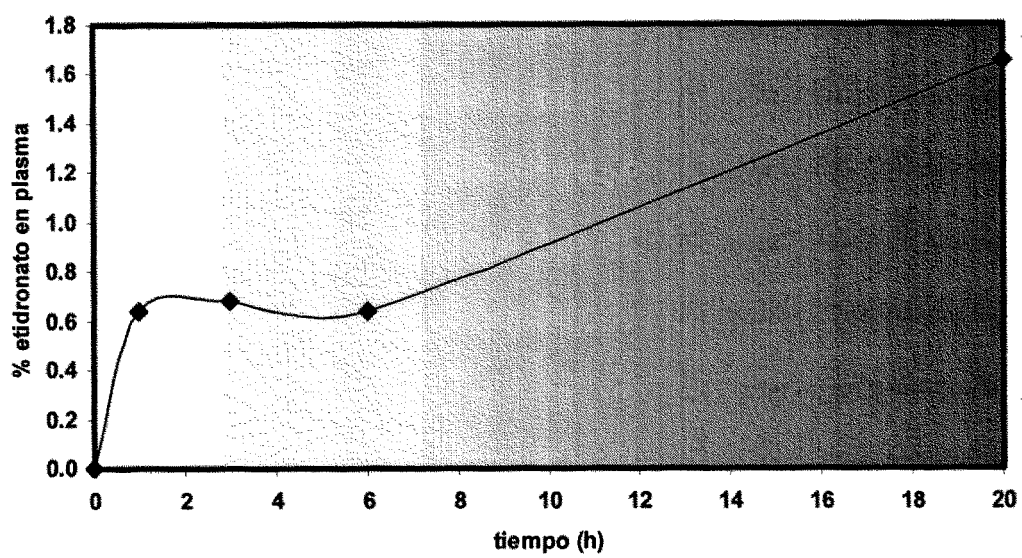


FIG.4



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 332 636

⑫ Nº de solicitud: 200802363

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: **06.08.2008**

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: **A61K 31/6615** (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 6689393 B1 (THOMAS KNERR) 10.02.2004, todo el documento.	1,9
A	WO 0128544 A2 (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 26.04.2001, todo el documento.	1,9
A	ES 2262363 T3 (ADVANCED RENAL TECHNOLOGIES) 16.11.2006, todo el documento.	1,9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
19.01.2010

Examinador
A. Amaro Roldán

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.01.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	SÍ
	Reivindicaciones		NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

Consideraciones:

La presente solicitud se refiere a una composición de un líquido de diálisis que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización seleccionadas de la lista que comprende inositol fosfato, bifosfonato, sus sales farmacéuticamente aceptables o cualquiera de sus combinaciones (reivindicación 1). Como inositol fosfato puede ser el que contiene entre 1 y 6 grupos fosfato o ácido fítico (reiv.2-3). El bifosfonato puede seleccionarse entre el ácido etidróico, ácido alendrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido clodróico, ácido ibandrónico, sus sales o sus combinaciones (reiv.4). Puede comprender pirofosfato (reiv.5) y las sustancias activas están en una concentración entre 0.01 uM y 0.1 M (reiv. 6-8) El uso de dicha composición del líquido de diálisis es para hemodiálisis o diálisis peritoneal (reiv.9).

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 6689393 B1	10-02-2004
D02	ES 2262363 T3	16-11-2006
D03	WO 01/28544 A2	26-04-2001

Observaciones sobre documentos:

D01 se refiere a una solución formada por al menos tres soluciones individuales, para hemodiálisis o diálisis peritoneal que permite obtener el nivel deseado de glucosa sin afectar las concentraciones de los demás componentes de la solución.

D02 se refiere a una solución de diálisis que incluye sales fisiológicamente aceptables y un agente osmótico que es un poliglicol.

D03 se refiere a una composición precursora para preparar una composición biocompatible tamponada y los métodos de preparación de ambas, así como una composición de dializado para su uso en hemodiálisis con dializado.

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Los documentos citados solo muestran el estado general de la técnica y no se consideran de particular relevancia, ya que para una persona experta en la materia, no sería obvio aplicar las características de los documentos citados y llegar a la invención tal y como se menciona en las reivindicaciones 1-9. Por lo tanto, el objeto de la presente solicitud cumple los requisitos de novedad y de actividad inventiva de acuerdo con los Artículos 6-8 de la Ley de Patentes 11/1986.