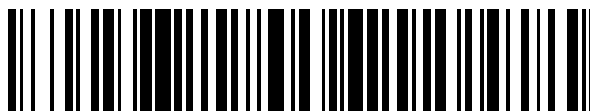


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 566**

51 Int. Cl.:

A61K 31/66	(2006.01) A61K 31/7004	(2006.01)
A61K 31/6615	(2006.01) A61K 31/727	(2006.01)
A61K 31/663	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 33/42	(2006.01)	
A61P 7/08	(2006.01)	
A61M 1/16	(2006.01)	
A61M 1/28	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 31/19	(2006.01)	
A61K 31/675	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2009** **E 16172654 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3103456**

54 Título: **Composición de líquido de diálisis que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización**

30 Prioridad:

06.08.2008 ES 200802363

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.10.2020

73 Titular/es:

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Campus Universitario, Ctra. de Valldemossa Km 7,5
07122 Palma de Mallorca (Illes Balears), ES

72 Inventor/es:

GRASES FREIXEDAS, FÉLIX;
PERELLO BESTARD, JOAN;
TUR ESPINOSA, FERNANDO;
COSTA BAUZA, ANTONIA;
PRIETO ALMIRALL, RAFAEL M. y
GOMILA MUÑIZ, ISABEL

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 785 566 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición de líquido de diálisis que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización

- 5 La presente invención se refiere a una composición que comprende inositol fosfatos y al uso de la misma para evitar la pérdida de sustancias de interés biológico en el organismo de pacientes sometidos a diálisis y para mantener unos niveles fisiológicos suficientes de dichas sustancias para regular procesos fisiológicos y/o patológicos, siendo estas sustancias inhibidoras 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 padecen esta afección son tratados con diferentes alternativas terapéuticas, que incluyen la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

- 15 Debido a la falta de función excretora en los procesos de fallo renal, hay una acumulación de productos de desecho metabólico. Cuando los riñones son incapaces de realizar su función, los pacientes necesitan someterse a un proceso de diálisis o a un trasplante de riñón para sobrevivir.

- 20 La diálisis es una de las alternativas que se usa como tratamiento para esta alteración e implica el uso de una membrana semipermeable que separa la sangre de otro líquido denominado líquido dializante o líquido de diálisis.

- En la hemodiálisis, se usa un riñón artificial, cuya parte más importante es el dializador. Éste último se compone de un compartimento para la sangre y otro compartimento 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, básicamente, puede ser de 4 tipos:

- 30 - Membrana de celulosa (Cuprofan): es la más ampliamente utilizada. Se compone de cadenas de anillos de glucosa con numerosos grupos hidroxilo libres.
- Membranas de celulosa sustituida: se obtienen por medio de un enlace químico entre un gran número de radicales hidroxilo libres y acetato. También denominada acetato de celulosa.
- Membranas celulosintéticas: modificación mediante la adición de un material sintético, tal como el dietilaminoetilo en la producción de Hemofan.
- 35 - Membranas sintéticas: no contienen celulosa y son más permeables y más biocompatibles que las membranas de celulosa. Las variedades de este tipo de membranas incluyen poliacrilonitrilo, polisulfona, poliamida o polimetilmetacrilato.

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

- 45 La composición del líquido de diálisis es tal que, por medio de un proceso de difusión, hace posible eliminar las sustancias de desecho de la sangre y, adicionalmente, hace posible regular el volumen de agua y la concentración electrolítica de la misma, debido a su composición controlada en iones tales como, por ejemplo, sodio, potasio, cloruro, magnesio o calcio.

- 50 Este líquido también tiene una concentración elevada de glucosa (que hace posible que alcance una osmolaridad isotónica con la del plasma) y está tamponado con un tampón acetato o bicarbonato.

- El documento US2007/148258 desvela líquidos de diálisis que comprenden el inhibidor de la cristalización pirofosfato para su uso en el tratamiento de la calcificación vascular. Los pirofosfatos son oxianiones de fósforo que contienen un enlace P-O-P. Este documento no hace referencia alguna a los fosfatos de inositol de la presente invención que son compuestos cíclicos caracterizados por tener al menos un enlace C-O-P.

- 60 Sin embargo, la sangre tiene sustancias que existen de forma natural que no están presentes en el líquido de diálisis, pero que, sin embargo, son de interés biológico. Estas sustancias sufren un proceso de aclaramiento cuando se realiza un proceso de diálisis usando una membrana semipermeable (Van der Kaay J., Van Haastert P.J.M., *Analytical Biochemistry* 1999; 225: 183-185). Además, este proceso de aclaramiento puede eliminar hasta el 100 % de la sustancia, un porcentaje que puede modificarse en función de la fuerza iónica del medio.

Descripción de la invención

- 65 El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. La materia objeto que no es parte de las reivindicaciones no pertenecen al alcance de la presente invención.

Existe una necesidad de mantener concentraciones fisiológicas eficaces de determinadas sustancias que puedan contribuir a regular los procesos fisiológicos y/o patológicos de cristalización y calcificación.

Específicamente, es necesario mejorar la composición de los líquidos de diálisis para que, después del proceso de diálisis al que se someten los pacientes que lo necesiten, la concentración de algunas sustancias biológicas del suero sanguíneo no disminuya sustancialmente, o introducir ciertas sustancias en el líquido dializante para que la concentración plasmática de las mismas después de la diálisis sea adecuada. Como alternativa, debido a la modificación de la concentración de dichas sustancias durante el proceso de diálisis, la concentración plasmática de las mismas puede regularse de nuevo mediante la administración de una formulación intravenosa. Los niveles de dichas sustancias pueden regularse mediante la administración intravenosa antes, durante o después del proceso de diálisis al que se someten los pacientes.

Por tanto, la presente divulgación se refiere a la introducción de sustancias de interés biológico, por ejemplo, en composiciones de líquido de diálisis y/o formulaciones intravenosas y al uso de las mismas con el objeto de evitar la pérdida de dichas sustancias de la sangre, mantener unos niveles plasmáticos adecuados o bien aumentar los niveles plasmáticos a valores fisiológicamente adecuados.

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

El objetivo de esta invención es una formulación intravenosa para introducir sustancias con una actividad como inhibidores de la cristalización en el plasma de una persona sometida a diálisis.

Específicamente, el propósito de esta invención es una formulación intravenosa que comprende fosfatos de inositol, más específicamente fitato, y/o cualquiera de las sales del mismo para su uso en el mantenimiento o aumento de los niveles de fosfato de inositol y/o cualquiera de las sales del mismo en el plasma de una persona sometida a diálisis.

La presente invención se refiere a composiciones de líquidos de diálisis y formulaciones intravenosas que contienen sustancias con actividad como inhibidores de la cristalización. Más particularmente, estas sustancias son inositol fosfatos, preferentemente fitato, y/o bisfosfonatos.

Los bisfosfonatos son compuestos sintéticos que son resistentes a la hidrólisis enzimática de las fosfatasas y, por tanto, el aporte exógeno de los mismos por vía oral es más eficaz que el del pirofosfato. Aunque el uso de los mismos como fármacos se centra en el tratamiento de los procesos de resorción ósea, también tienen propiedades como inhibidores de la cristalización de sales de calcio. Por otro lado, el fitato, o *mió*-inositol hexafosfato, es una molécula con propiedades excepcionales como inhibidor de la cristalización de sales de calcio, ya que tiene 6 grupos fosfato y, por tanto, una elevada afinidad por iones divalentes tales como el calcio. De este modo, se han descrito propiedades preventivas relativas al desarrollo de calcificaciones patológicas, tales 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 niveles plasmáticos adecuados o aumentar los niveles plasmáticos de las mismas a valores fisiológicamente adecuados. Como alternativa, debido a la modificación de la concentración de dichas sustancias durante el proceso de diálisis, la concentración plasmática puede regularse de nuevo mediante la administración de una formulación intravenosa antes, durante o después del proceso de diálisis.

En la presente invención, se entiende que "inhibidor de la cristalización" significa una sustancia que es capaz de evitar, frenar o disminuir la cristalización en cualquiera de las etapas de la misma, ya sea la nucleación, el crecimiento cristalino o la agregación.

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

De acuerdo con la presente divulgación, los expertos en la materia saben que uno de los elementos clave en el proceso de diálisis es la membrana dializante, que es parte del riñón artificial, en el caso de la hemodiálisis, y el mesotelio peritoneal, en el caso de la diálisis peritoneal. En ambos casos, el tamaño de poro de la membrana evita la pérdida de macromoléculas tales como las proteínas durante el proceso de diálisis, pero permite el intercambio de electrolitos y sustancias de bajo peso molecular. De este modo, se introducen cantidades adecuadas de iones tales como el sodio, el potasio, el cloruro, el magnesio o el calcio en los líquidos de diálisis utilizados para mantener niveles plasmáticos adecuados.

Sin embargo, no existen descripciones de la incorporación de inositol fosfatos y/o bisfosfonatos en dichas composiciones de líquido dializante, lo que permitiría evitar una reducción de la concentración plasmática de los

mismos durante el proceso de diálisis (debido al gradiente de concentración entre la sangre y el líquido dializante que permite la difusión y, por tanto, el aclaramiento de estas sustancias) o mantener/aumentar la concentración plasmática de los mismos después del proceso de diálisis (figuras 1-4). En general, son sustancias de bajo peso molecular que, por tanto, atraviesan los poros de las membranas semipermeables utilizadas en la diálisis. Además, como alternativa al método descrito anteriormente, la modificación de la concentración plasmática de los inositol fosfatos en los pacientes puede corregirse mediante la administración de una formulación intravenosa.

Estas sustancias pueden ser de origen natural, como en el caso del fitato y otros fosfatos de inositol, pero también las sustancias sintéticas que ejercen una función similar, como en el caso de los bifosfonatos, pueden ser introducidas adicionalmente en la composición de la presente invención.

Un primer aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición para su uso en la hemodiálisis o la diálisis peritoneal que comprende la sustancia inhibidora de la cristalización inositol fosfato, las sales farmacéuticamente aceptables o cualquiera de las combinaciones de las mismas.

El inositol fosfato puede contener entre 1 y 6 grupos fosfato (inositol mono-, di-, tri-, tetra-, penta- y hexafosfato). En una realización preferida, la sustancia inhibidora de la cristalización es el inositol fosfato que contiene entre 1 y 6 grupos fosfato, más preferentemente inositol hexafosfato (también denominado ácido fítico ó fitato) e incluso más preferentemente el *mio*-inositol hexafosfato.

En una realización preferida de la divulgación de la invención, una sustancia inhibidora de la cristalización adicional comprendida por la composición de la invención es el bisfosfonato, y en una realización más preferida, 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, las sales o cualquiera de las combinaciones de los mismos.

Una realización preferida la formulación intravenosa de la invención adicionalmente comprende pirofosfato y/o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La concentración de estas sustancias en el líquido de diálisis para su uso en hemodiálisis o diálisis peritoneal y/o la formulación intravenosa dependerá de varios factores, tales como la composición del líquido de diálisis, el tiempo de diálisis, la gravedad de la disfunción renal, etc. En la presente divulgación, se han hecho composiciones de líquido de diálisis estables en las que la cantidad de inositol fosfato y/o bisfosfonato oscila entre 0,1 μ M y 0,1 M. Preferentemente, la concentración de inositol fosfato y/o bisfosfonato oscila entre 0,1 μ M y 10 mM; más preferentemente, entre 0,1 μ M y 1 mM.

En la presente divulgación, un ejemplo de una composición utilizada tanto para diálisis peritoneal como para hemodiálisis a la que este tipo de sustancias podría añadirse estaría compuesto de glucosa, sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, tampón (principalmente bicarbonato o acetato), etc. Por otro lado, la elevada concentración de glucosa hace posible regular la osmolaridad de manera que sea isotónica con el plasma. Además, pueden introducirse en el plasma dextrosa, lactato, heparina, antibióticos o compuestos auxiliares que realicen una función específica.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un líquido de diálisis para su uso en hemodiálisis o diálisis peritoneal que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización seleccionadas de la lista que comprende inositol fosfato, las sales farmacéuticamente aceptables o cualquiera de las combinaciones de los mismos. Esta composición que contiene una sustancia inhibidora de la cristalización se usa para mantener, aumentar o evitar la disminución de la concentración plasmática de dicha sustancia inhibidora.

La composición de la divulgación puede incorporarse en una formulación de líquido de diálisis o en una formulación adaptada para la administración intravenosa.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende inositol fosfato y/o cualquiera de las sales del mismo en una forma adaptada para la administración intravenosa, para su uso en el tratamiento o la prevención de procesos patológicos asociados a trastornos del calcio, seleccionados entre la litiasis renal, la calcificación cardiovascular, la calcinosis cutánea, la osteoporosis o la podagra por calcio. Por otra parte, este trastorno o desregularización también se relaciona con la oncología, específicamente, algunos cánceres, tales como el cáncer de colon, de hueso o de piel. El tratamiento o la prevención de la desregularización se realizan manteniendo o aumentando los niveles de dichas sustancias en el plasma de los pacientes.

Los procesos patológicos asociados a la desregularización de los niveles fisiológicamente adecuados de dichas sustancias en el plasma sanguíneo son de naturaleza muy diversa, y pueden referirse a cualquier patología asociada a trastornos del calcio seleccionados a partir de la renalitiasis, la calcificación cardiovascular, la calcinosis cutánea, la osteoporosis o la podagra del calcio. Por otro lado, este desorden o desregularización también se relaciona con la oncología, específicamente, con los cánceres seleccionados a partir del cáncer de colon, de hueso o de piel.

En el caso de las formulaciones intravenosas de la presente invención, se han preparado composiciones estables en las que la cantidad de inositol fosfato que se administra oscila entre 1 nmol/kg y 0,1 mol/kg (con respecto al peso del individuo que recibe la formulación). Preferentemente, la concentración de inositol fosfato oscila entre 0,01 μ mol/kg y 10 mmol/kg; más preferentemente, entre 0,1 μ mol/kg y 1 mmol/kg.

5 La sustancia inhibidora de la cristalización es preferentemente inositol fosfato que contiene entre 1 y 6 grupos fosfato, más preferentemente inositol hexafosfato, e incluso más preferentemente, *mio*-inositol hexafosfato. Dicha composición puede comprender adicionalmente pirofosfato.

10 Un ejemplo de una formulación intravenosa de la presente invención contiene inositol fosfato, y podría contener adicionalmente sodio, cloro, tampón y/u otros excipientes, vehículos y sustancias inhibidoras seleccionados de entre bisfosfonatos o pirofosfato.

15 En la presente invención, se entiende que una "administración intravenosa" incluye tanto un inyectable como la administración directa, es decir la administración de la composición en forma de bolo, ya sea solo o diluido, o infusión intravenosa, donde la composición se añade canalizando una vía venosa, por goteo intravenoso.

20 Por otro lado, otro aspecto de la invención se refiere a una preparación combinada que comprende, al menos, una composición que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización seleccionadas de la lista que comprende el fosfato de inositol y/o las sales farmacéuticas aceptables, y un líquido de diálisis para usar por separado, simultáneamente o secuencialmente en el tratamiento o la prevención de una patología asociada a trastornos del calcio, seleccionados entre la litiasis renal, la calcificación cardiovascular, la calcinosis cutánea, la osteoporosis o la podagra por calcio. Por otra parte, este trastorno o desregulación también se relaciona con la oncología, específicamente, con algunos cánceres, tales como el cáncer de colon, de hueso o de piel, en el plasma de los

25 pacientes sometidos a diálisis.

En una realización preferida, la composición de la invención utilizada en la preparación combinada, está en una forma adaptada a la administración intravenosa.

30 En toda la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y las características de la invención surgirán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan con fines ilustrativos de la invención. Ejemplos de referencia que no están dentro del ámbito de la invención también se proporcionan.

35 Descripción de las figuras

La figura 1 muestra que hasta el 40 % del fitato en una muestra de plasma sanguíneo artificial, durante un proceso de diálisis usando un líquido de diálisis sin fitato, se pierde por aclaramiento en 20 horas.

40 La figura 2 muestra que el fitato en una muestra de plasma sanguíneo artificial, durante un proceso de diálisis usando un líquido de diálisis con una concentración de fitato superior a la del plasma, hace posible aumentar la concentración plasmática a lo largo de un período de 20 horas.

La figura 3 muestra que hasta el 95,6 % del etidronato en una muestra de plasma sanguíneo artificial, durante un proceso de diálisis usando un líquido de diálisis sin etidronato, se pierde mediante aclaramiento en 20 horas.

45 La figura 4 muestra que el etidronato en una muestra de plasma sanguíneo artificial, durante un proceso de diálisis usando un líquido de diálisis con una concentración de etidronato superior a la del plasma, hace posible aumentar la concentración plasmática a lo largo de un período de 20 horas.

Ejemplos

50 Ejemplo 1 (Ejemplo de referencia)

Se preparó un plasma artificial (líquido con una composición similar a la del plasma) con fitato 1,5 mM, regulando la fuerza iónica con NaCl 0,15 M. Se dializaron 25 ml de esta solución durante 20 horas frente a un volumen de 1 l de una solución de NaCl 0,15 M sin fitato (modelo de líquido dializante). El pH de ambas soluciones se ajustó a 7,4 utilizando tampón bicarbonato.

Se recogieron alícuotas de 5 ml de líquido dializante a los tiempos 0, 1, 3, 6 y 20 horas y se determinó la cantidad de fitato en cada una de ellas. Además, 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. La figura 1 muestra que, 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 (Ejemplo de referencia)

Se preparó un plasma artificial con 1,5 mM de fitato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0,15 M. Se dializaron 25 ml de esta solución durante 20 horas frente a un volumen de 1 l de una solución de NaCl 0,15 M con la misma concentración de fitato que el plasma. El pH de ambas soluciones se ajustó a 7,4 usando 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. Además, se determinó la concentración de fitato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

Durante el proceso de diálisis no existen variaciones en la concentración de fitato, ya sea en el plasma o en el líquido dializante; por tanto, la introducción de fitato en el líquido dializante evita la pérdida de esta sustancia en la sangre.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

Se preparó un plasma artificial con 300 µM de fitato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0,15 M. Se dializaron 25 ml de esta solución durante 20 horas frente a un volumen de 1 l de una solución de NaCl 0,15 M con una concentración de fitato 5 veces superior a la del plasma. El pH de ambas soluciones se ajustó a 7,4 usando 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. Además, se determinó la concentración de fitato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

Los resultados se muestran en la Figura 2. Puede observarse que, durante el proceso de diálisis, hasta el 0,75 % del fitato del líquido de diálisis entra en el plasma artificial; por tanto, teniendo en cuenta la relación de volúmenes y concentraciones iniciales, la concentración de fitato en el plasma artificial ha aumentado en un 140 %, en consecuencia, es posible restablecer los valores normales de fitato introduciéndolo en el líquido de diálisis.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

Se preparó un plasma artificial con 5 mM de etidronato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0,15 M. Se dializaron 25 ml de esta solución durante 20 horas frente a un volumen de 1 l de una solución de NaCl 0,15 M sin etidronato (modelo de líquido dializante). El pH de ambas soluciones se ajustó a 7,4 usando 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 etidronato en cada una de ellas. Además, se determinó la concentración de etidronato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

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 que, 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 (Ejemplo de referencia)

Se preparó un plasma artificial con 5 mM de etidronato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0,15 M. Se dializaron 25 ml de esta solución durante 20 horas frente a un volumen de 1 l de una solución de NaCl 0,15 M con la misma concentración de etidronato que el plasma. El pH de ambas soluciones se ajustó a 7,4 usando 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 etidronato en cada una de ellas. Además, se determinó la concentración de etidronato en el plasma artificial a los tiempos 0 y 20 horas.

Durante el proceso de diálisis, no existen variaciones en la concentración de etidronato, ya sea en el plasma o en el líquido dializante; por tanto, la introducción de etidronato en el líquido dializante evita la pérdida de esta sustancia en la sangre.

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

Se preparó un plasma artificial con 1 mM de etidronato, regulando la fuerza iónica con NaCl 0,15 M. Se dializaron 25 ml de esta solución durante 20 horas frente a un volumen de 1 l de una solución de NaCl 0,15 M con una concentración de etidronato 5 veces superior a la del plasma. El pH de ambas soluciones se ajustó a 7,4 usando 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 etidronato en cada una de ellas. Además, se determinó la concentración de etidronato en el plasma artificial a los

tiempos 0 y 20 horas.

Los resultados se muestran en la figura 4. Puede observarse que, durante el proceso de diálisis, hasta el 1,65 % del etidronato del líquido de diálisis entra en el plasma artificial; por tanto, teniendo en cuenta la relación de volúmenes y concentraciones iniciales, la concentración de etidronato en el plasma artificial se ha incrementado en un 330 %; en consecuencia, es posible aumentar los niveles plasmáticos de etidronato introduciéndolo en el líquido de diálisis.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

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

Compuesto	Composición 1	Composición 2
Inositol fosfato y/o bisfosfonato	0,1 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
tampón	35 mEq/l	40 mEq/l

- 15 La elevada concentración de glucosa hace posible regular la osmolalidad de manera que sea isotónica con el plasma. Además, pueden introducirse en el plasma dextrosa, heparina, lactato, antibióticos y compuestos auxiliares que realicen una función específica.

Ejemplo 8 (Ejemplo ilustrativo de la invención)

- 20 Composiciones de formulaciones para la administración intravenosa en pacientes sometidos a diversos procedimientos médicos (tanto tratamientos por inyección o infusión intravenosa como hemodiálisis o diálisis peritoneal) a las que se añaden inositol fosfatos, incluyendo el fitato. La concentración de inositol fosfato se ajusta en función del volumen de administración intravenosa para obtener las cantidades especificadas en la tabla.

Compuesto	Composición 1	Composición 2
Inositol fosfato	1 nmol/kg/día – 0,1 mol/kg/día M	
sodio	-	146 mEq/l
cloro	-	115 mEq/l

- 25 Además, pueden introducirse compuestos auxiliares que realicen una función específica.

Ejemplo 9 (Ejemplo ilustrativo de la invención)

- 30 Se aclimataron 6 ratas Wistar macho de aproximadamente 250 g durante 7 días en el animalario ($T = 1 \pm 1^\circ\text{C}$ y humedad = $60 \pm 5\%$) con ciclos de luz-oscuridad de 12:12 horas. Las ratas se alojaron en jaulas de Plexiglás, con un animal por jaula, y se alimentaron con comida y bebida *ad libitum*.

- 35 Después del período de aclimatación, los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 3 ratas, un grupo control (con una dieta sin fitato y simulando de este modo una situación fisiológica post-diálisis) y un grupo tratado, que recibió 3 dosis intravenosas de 0,61 mmol/kg (400 μ g/kg) separadas por períodos de 12 horas. Después de la última administración se recogieron muestras de orina de 24 horas para la determinación del fitato y, posteriormente, los animales se anestesiaron y se recogieron muestras de sangre.

- 40 Los procedimientos utilizados en este experimento se realizaron de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE referente a la protección de animales utilizados con fines experimentales y científicos.

- 45 Las excreciones urinarias de fitato al final del estudio fueron estadísticamente inferiores en el grupo control (4,0 $\pm$ 1,5 μ g) en comparación con el grupo tratado (72 $\pm$ 10 μ g). Tras comparar los niveles plasmáticos, se obtuvo un valor de 0,013 $\pm$ 0,006 mg/l para el grupo control y 1,0 $\pm$ 0,2 mg/l para el grupo tratado; por tanto, se demostró por primera vez que la administración de una formulación intravenosa en situaciones de agotamiento plasmático de inositol fosfatos es capaz de corregir dichos niveles deficitarios, alcanzando valores plasmáticos muy superiores a

los que pueden alcanzarse por medio de la administración oral, sorprendentemente incluso 24 horas después de la administración intravenosa de la misma.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación intravenosa que comprende inositol-fosfato y/o cualquiera de sus sales para su uso en el mantenimiento o aumento de los niveles de inositol-fosfato y/o cualquiera de sus sales en el plasma de una persona sometida a diálisis.
2. La formulación intravenosa para su uso según la reivindicación 1, donde el inositol fosfato contiene entre 1 y 6 grupos fosfato.
3. La formulación intravenosa para su uso según la reivindicación 2, donde el inositol fosfato es inositol hexafosfato.
4. La formulación intravenosa para su uso según la reivindicación 3, donde el inositol fosfato es *mio*-inositol hexafosfato.
5. La formulación intravenosa para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la dosis de inositol fosfato y/o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de entre 1 nmol/kg y 0,1 mol/kg.
6. La formulación intravenosa para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende sodio, cloro, un tampón y/u otros excipientes, vehículos y sustancias inhibidoras seleccionadas de entre bifosfonatos o pirofosfato.
7. La formulación intravenosa para su uso de según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente pirofosfato y/o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
8. Una preparación combinada que comprende, al menos, una composición que comprende sustancias inhibidoras de la cristalización seleccionadas de entre inositol fosfato y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y un líquido de diálisis, en la que la composición y el líquido de la diálisis están en una forma adaptada para su administración por separado, simultánea o secuencial.
9. La preparación combinada según la reivindicación 8, donde la composición está en una forma adaptada para la administración intravenosa.
10. La preparación combinada según la reivindicación 8, donde el inositol fosfato contiene entre 1 y 6 grupos de fosfatos.
11. La preparación combinada según la reivindicación 10, donde el inositol fosfato es inositol hexafosfato, preferiblemente *mio*-inositol hexafosfato.
12. La preparación combinada según la reivindicación 8, donde la dosis de inositol fosfato y/o cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables del mismo es de entre 1 nmol/kg y 0,1 mol/kg.
13. La preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 donde la composición está en una forma adaptada para la administración intravenosa y que además comprende sodio, cloro, tampón y/u otros excipientes, vehículos y sustancias inhibidoras seleccionadas de entre bifosfonatos o pirofosfato.
14. La preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, para su uso en el mantenimiento o el aumento de los niveles de inositol fosfato y/o cualquiera de sus sales en el plasma de una persona sometida a diálisis.

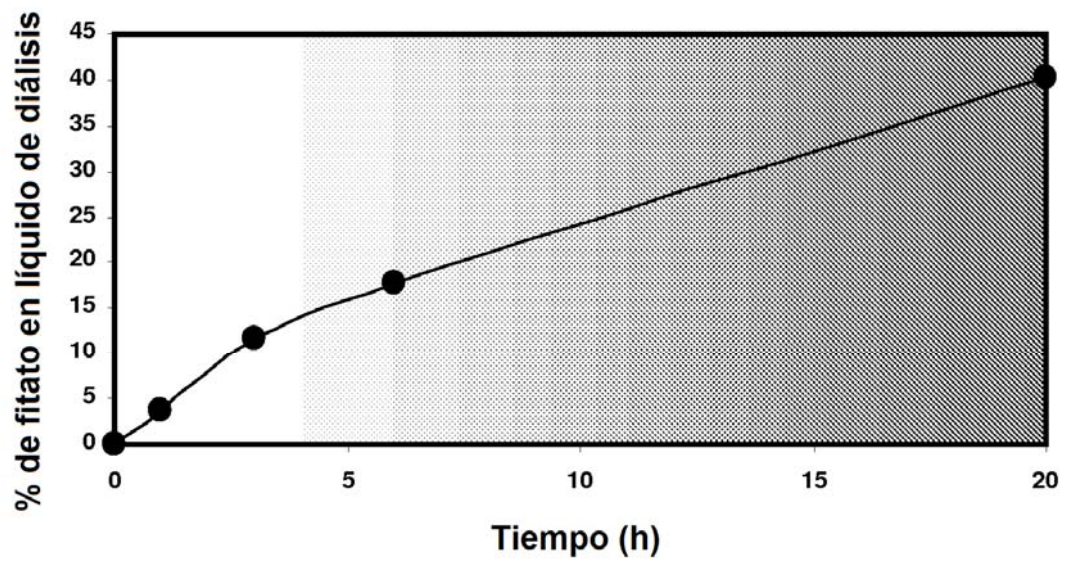


FIG. 1

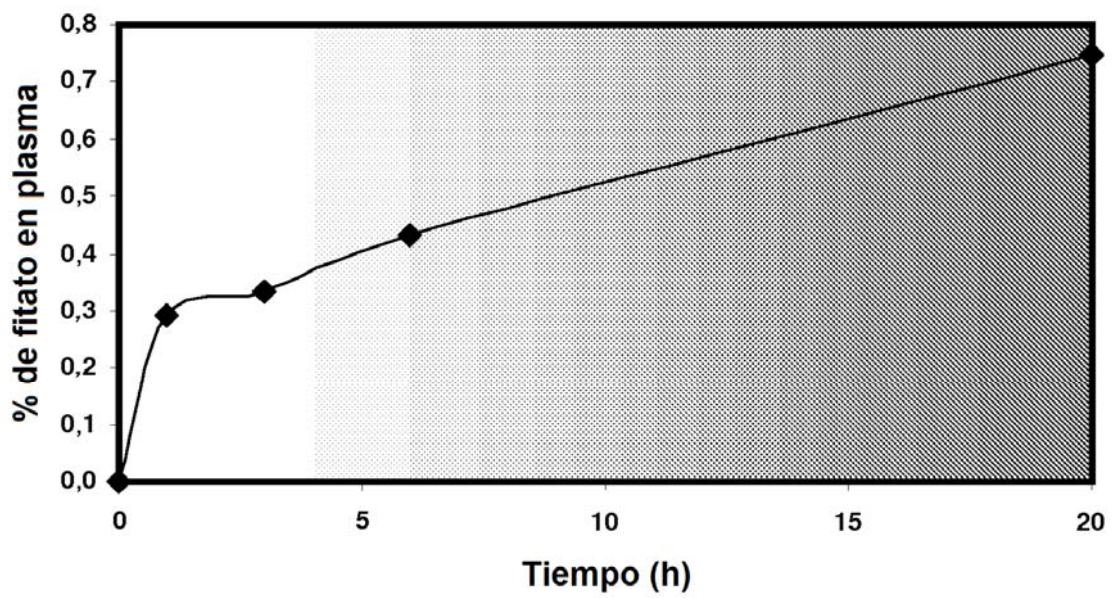


FIG. 2

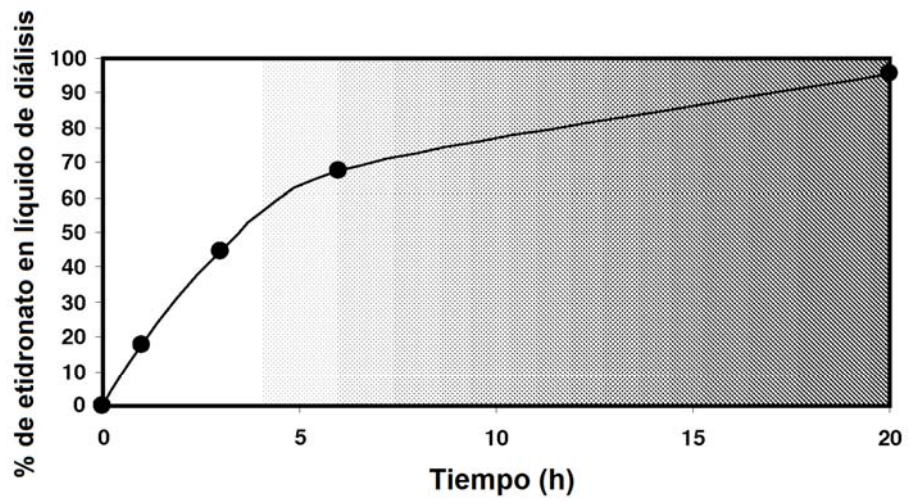


FIG. 3

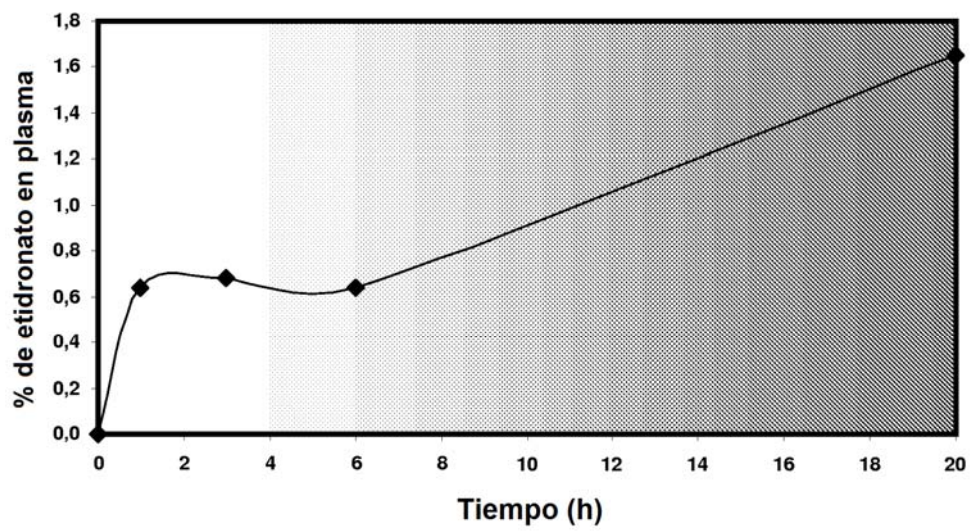


FIG. 4