



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 237 359**

⑤① Int. Cl.7: **A61P 7/08**, A61K 33/00
A61M 1/16, A61M 1/28
A61K 9/08, A61K 47/26
A61K 47/12

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **00103885 .0**

⑧⑥ Fecha de presentación: **24.02.2000**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **1038552**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2000**

⑤④ Título: **Solución, especialmente para hemodiálisis o diálisis peritoneal, así como procedimiento para su producción.**

③⑩ Prioridad: **22.03.1999 DE 199 12 850**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2005

⑦③ Titular/es:
**Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kroner-Strasse, 1
61352 Bad Homburg v.d.H., DE**

⑦② Inventor/es: **Knerr, Thomas**

⑦④ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 237 359 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

Solución, especialmente para hemodiálisis o diálisis peritoneal, así como procedimiento para su producción.

5 La invención se refiere a una solución, especialmente para la hemodiálisis o diálisis peritoneal, así como a un procedimiento para su producción.

10 Los componentes funcionales más importantes de las soluciones de hemodiálisis o de diálisis peritoneal son electrolitos, que comprenden preferiblemente iones calcio, sodio, magnesio, así como cloruro, un sistema tampón, así como un agente osmótico adecuado.

15 Como sistema tampón se utiliza normalmente tampón bicarbonato que presenta la ventaja de una buena compatibilidad fisiológica, que sin embargo, en función del valor del pH, se presenta parcialmente en forma de carbonato de la solución en el medio alcalino y está en equilibrio con CO₂ en el intervalo ácido. Además de bicarbonato, también pueden utilizarse otros tampones que tienen un efecto tampón suficiente en el intervalo fisiológico de pH de aproximadamente 7. Se tienen en cuenta lactato o piruvato que pueden degradarse fácilmente a bicarbonato en el organismo.

20 Como agente osmótico se utiliza normalmente glucosa que se tolera bien en el intervalo de la osmolaridad a la que se aspira.

25 En la producción de una solución de diálisis que contiene los componentes funcionales, un problema esencial consiste en que, generalmente, el bicarbonato y el calcio deben almacenarse por separado para evitar la formación de un precipitado insoluble de carbonato de calcio. Aunque puede evitarse un precipitado de este tipo en el intervalo ácido, sin embargo aparece el problema de que el equilibrio de bicarbonato-CO₂ se encuentra en el lado de CO₂ en el intervalo ácido. La presión parcial de CO₂ relativamente alta resultante de ello requiere de manera correspondiente una lámina de bolsa con barreras para el CO₂ grandes, es decir, eficaces.

30 Si se utiliza glucosa como agente osmótico, durante la esterilización por calor de la solución correspondiente puede producirse además que la glucosa reaccione con otros componentes de la solución y se formen de manera correspondiente productos de degradación que pueden dañar el organismo. En este caso, debe mencionarse especialmente la reacción de glucosa con lactato, que también se utiliza como tampón.

35 Por tanto, por ejemplo, a partir del documento WO 93/09820 se conoce someter a la glucosa y a los otros componentes de la solución de diálisis a la esterilización por calor por separado. En ese documento se da a conocer un recipiente de cámara doble en el que se alojan todos los componentes esenciales de la solución de diálisis excepto la glucosa en un compartimento más grande, mientras que la glucosa o los componentes similares a la glucosa se guardan en un segundo compartimento. De esta manera, puede evitarse eficazmente la formación de productos de degradación de la glucosa durante la esterilización por calor. Tras la esterilización por calor se mezclan ambos compartimentos y se utiliza la solución para la hemodiálisis o diálisis peritoneal de manera conocida.

40 En el documento EP 0 613 688 A1, se da a conocer un líquido de diálisis que se compone de varios concentrados individuales. En este caso se prevé un concentrado básico normalizado y homogéneo, así como un concentrado adicional seleccionado individualmente. El concentrado básico contiene cloruro de sodio y bicarbonato de sodio. El concentrado adicional contiene preferiblemente los otros electrolitos, así como la glucosa. Además de la separación de la glucosa del sistema tampón y la disminución que acompaña a esto de la formación de productos de degradación no deseados, resulta la ventaja de que la composición de la solución de diálisis puede adaptarse a las necesidades presentes respectivas del paciente, mediante el concentrado adicional seleccionado de manera individual. De esta manera es posible, por ejemplo, administrar sales de potasio, calcio y magnesio, así como glucosa en dosis adaptadas de manera individual.

50 El documento EP 0 402 505 A1 da a conocer un procedimiento y un dispositivo para la diálisis peritoneal cíclica continua, en el que se conecta una bomba de glucosa al conducto de alimentación para la solución de diálisis que llega al paciente. En función de la altura de elevación de la bomba de glucosa, puede ajustarse un contenido diferente en glucosa en la solución de diálisis peritoneal suministrada al paciente. El ajuste del contenido en glucosa que debe administrarse se propone basándose en la cantidad de ultrafiltrado extraída al paciente.

60 El procedimiento previamente conocido para la producción de soluciones de diálisis tiene la desventaja de que mediante el mezclado de dos soluciones individuales, aunque pueden realizarse concentraciones diferentes o también perfiles de componentes, especialmente de glucosa, en la mezcla preparada, sin embargo el mezclado de las soluciones individuales conduce siempre también a una variación correspondiente de la concentración de los otros componentes. Si por ejemplo en el procedimiento conocido a partir del documento EP 0 402 505 A1, se añade glucosa, también resultan variaciones de la concentración de los otros componentes de la solución de diálisis, por ejemplo de los electrolitos o del valor de pH, de manera correspondiente a la razón de mezcla.

65 Por tanto, es el objetivo de la presente invención poner a disposición una solución, especialmente para la hemodiálisis o la diálisis peritoneal, así como un procedimiento para su producción, por medio del cual la concentración de glucosa pueda variarse de manera deseada sin influencia sobre las concentraciones de otros componentes.

ES 2 237 359 T3

Este objetivo se alcanza mediante una solución compuesta de al menos tres soluciones individuales, que tras una esterilización por calor se ponen en común y se administran, de modo que la primera solución individual contiene iones calcio, sales electrolíticas, así como glucosa opcionalmente en concentraciones de 0-1000 mM y se acidifica con un ácido fisiológicamente eficaz y compatible a un valor de pH inferior a 4,0, de modo que la segunda solución individual contiene glucosa opcionalmente, de modo que la concentración de glucosa en la segunda solución individual se diferencia de la concentración de la primera solución individual y de modo que la segunda solución individual contiene todos los otros componentes de la primera solución individual en la misma concentración que en ésta, es decir, como en la primera solución individual y de modo que la tercera solución individual contiene un tampón en el intervalo fisiológico.

Mediante una solución de este tipo se consigue la ventaja de que la concentración de glucosa puede variarse de manera deseada, de manera correspondiente a la razón de mezcla de la primera y segunda solución individual, sin que en ese caso cambien las concentraciones de los otros componentes.

Además, la solución según la invención presenta la ventaja de que los iones calcio, así como el bicarbonato se alojan en compartimentos separados, de modo que se evitan eficazmente las desventajas descritas anteriormente de la presencia simultánea de ambos componentes.

La esterilización de las soluciones individuales según la invención también carece de problemas, ya que se comprobó que la glucosa puede esterilizarse sin problemas a un valor de pH inferior a 4,0. El bajo valor de pH hace que se formen menos productos de degradación de glucosa. De esta manera, debido a la menor concentración de productos de degradación, se evitan los dolores de entrada de líquido en pacientes sometidos a diálisis o se reducen esencialmente, es decir, la solución de diálisis producida a partir de las soluciones individuales según la invención presenta una elevada biocompatibilidad. El tampón presente en la tercera solución individual posee un valor de pH de aproximadamente 7,2 a 7,4. La solución tampón puede componerse, por ejemplo, de una solución de bicarbonato, de modo que el contenido en bicarbonato en la solución de mezcla sea inferior a 40 mM. Preferiblemente, el tampón se produce a partir de HCO_3^- , así como a partir de una sal de un ácido débil.

Es especialmente ventajoso si la tercera solución individual presenta bicarbonato, cuyo contenido es como máximo de 10 mmol/l. De esta manera es posible mantener la presión del CO_2 en el interior del compartimento correspondiente tan baja que no debe preverse ninguna barrera especial para el CO_2 frente al escape de CO_2 . Además, basta con la utilización de una lámina normal de poliolefina o una lámina normal de PVC para mantener constante la concentración de bicarbonato. El tampón de la tercera solución individual puede comprender exclusivamente bicarbonato. También es posible que el tampón presente adicionalmente una sal de un ácido débil, preferiblemente lactato, cuya capacidad tampón se ve fomentada en el tampón combinado de bicarbonato.

En otra configuración de la presente invención se prevé que la segunda solución individual no presente glucosa. En este caso, la glucosa sólo se prevé en la primera solución individual y se dosifica mediante mezclado de esta solución con la segunda solución individual en la concentración deseada. También es naturalmente posible que la segunda solución individual presente también glucosa, sin embargo en otra concentración que la de la primera solución individual.

Es especialmente ventajoso si la primera y la segunda soluciones individuales presentan un valor de pH de desde 2,8 hasta 4,0, preferiblemente un valor de pH de 3,7 y si la tercera solución individual presenta un valor de pH de desde 8,5 hasta 9,0, de modo que se ajusta un valor de pH de desde 6,8 hasta 7,4 en una mezcla con una razón de cinco partes de la tercera solución individual con respecto a 13 partes de una mezcla deseada de la primera y la segunda soluciones individuales en la solución preparada.

En otra configuración de la presente invención se prevé que en la primera, así como en la segunda solución individual, estén contenidos iones calcio, sodio, magnesio y un exceso de H^+ , iones cloruro, así como glucosa.

En la tercera solución individual pueden estar contenidos iones sodio, así como una o varias sales de ácidos débiles. Este tipo de sales pueden comprender iones piruvato, α -cetoglutarato, lactato e hidrogenocarbonato.

Es especialmente ventajoso si el ácido fisiológicamente compatible es ácido clorhídrico.

En una configuración preferida de la presente invención, la primera, así como la segunda solución individual comprenden los siguientes componentes:

sodio:	120 a 140 mmol/l, preferiblemente 133 mmol/l
calcio:	1-3 mmol/l, preferiblemente 1,7 o 2,4 mmol/l
magnesio:	0,5 a 1,0 mmol/l, preferiblemente 0,7 mmol/l
exceso de H^+ :	0,9 a 1,1 mmol/l, preferiblemente 1,0 mmol/l
cloruro:	130 a 150 mmol/l, preferiblemente 140 mmol/l.

La primera solución individual presenta adicionalmente glucosa en una concentración de desde 200 hasta 1.000

ES 2 237 359 T3

mmol/l, preferiblemente 500 mmol/l y la segunda solución individual nada de glucosa.

La tercera solución individual presenta de manera ventajosa los siguientes componentes:

5	sodio:	120 a 140 mmol/l, preferiblemente 136 mmol/l
	lactato:	100 a 140 mmol/l, preferiblemente 126 mmol/l
	hidrogenocarbonato:	5 a 10 mmol/l, preferiblemente 10 mmol/l.

10 Por lo demás, las concentraciones compatibles dependen de la razón de mezcla de la suma de la primera y la segunda soluciones con respecto a la tercera solución individual.

En la configuración preferida se mezclan 5 partes de la primera, 8 partes de la segunda y 5 partes de la tercera solución individual.

15 En otra configuración de la presente invención se prevé que las al menos tres soluciones individuales se almacenen en una bolsa de varias cámaras. En este sentido, la bolsa de varias cámaras puede estar diseñada como bolsa de plástico, que presenta para cada una de las soluciones individuales una cámara.

20 Es especialmente ventajoso si la tercera solución individual contiene la sal de un ácido débil. El ácido débil presenta de manera ventajosa un valor de $pK_a < 5$.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de una solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el ajuste de la razón de mezcla deseada tiene lugar automáticamente mediante la máquina de diálisis o el ciclador de diálisis peritoneal.

25 Otras ventajas y particularidades de la presente invención se explican más detalladamente por medio de un ejemplo de realización.

30 Para la producción de la primera y la segunda soluciones individuales se disuelven 7,784 g de cloruro de sodio, 0,3557 g de cloruro de calcio x 2H₂O, 0,1407 g de cloruro de magnesio x 6H₂O y 0,130 ml de ácido clorhídrico al 25% en agua y se completan hasta 1000 ml. En una de ambas soluciones se añaden adicionalmente 99 g de glucosa monohidratada. Puede tener lugar una corrección necesaria del valor de pH a $< 4,0$ mediante adición o eliminación de ácido clorhídrico al 25% o hidróxido de sodio. Ambas soluciones se filtran mediante prefiltros de membrana y a continuación, mediante filtros estériles de membrana en un tanque refrigerado. Tras el control de la mezcla básica y liberación de las soluciones se vierten éstas en una bolsa de láminas de varias capas con varias cámaras y se cierran con conectores. La bolsa seca se empaqueta en una bolsa de envoltura y después se esteriliza por calor a 121°C.

35 Para la producción de la tercera solución individual se disuelven en 977 ml de agua enfriada a de 12 a 14°C con fines de inyección, 28,25 g de lactato de sodio como solución al 50% y 0,840 g de hidrogenocarbonato de sodio con agitación lenta. La temperatura de la solución no debe superar durante el tiempo de mezcla básica y de almacenamiento los 20°C. La solución se filtra a continuación mediante prefiltros de membrana y filtros estériles de membrana en un tanque refrigerado. Tras realizar el control de la mezcla básica y liberación de la solución se vierten ésta en la bolsa con varias cámaras y se cierran con conectores. La bolsa seca se empaqueta en una bolsa de envoltura. A continuación se esteriliza a 121°C.

40 Para el uso, se mezclan entre sí la primera y la segunda soluciones individuales en una razón deseada. El mezclado puede tener lugar de manera constante en el tiempo o también variable en el tiempo para conseguir un perfil de concentración. La mezcla de la primera y la segunda soluciones individuales se mezcla con la tercera solución individual en una razón de 13:5.

45 Todas las soluciones individuales se encuentran en compartimentos separados que pueden formar una comunicación entre sí, o cuyas salidas pueden abocar en un conducto o cámara de mezcla común. En esta comunicación / conducto de salida se prevé un elemento de regulación del flujo que puede cerrarse de nuevo, de modo que la cantidad de las soluciones individuales puede ajustarse y también variarse de manera individual durante el uso. Un elemento de regulación del flujo puede ser por ejemplo, una pinza de rodillo o una bomba de oclusión.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Solución, especialmente para la hemodiálisis o diálisis peritoneal, compuesta de al menos tres soluciones individuales, que tras una esterilización por calor se ponen en común y se administran,

de modo que la primera solución individual contiene iones calcio, sales electrolíticas, así como glucosa opcionalmente en una concentración de 0-1000 mM y se acidifica con un ácido fisiológicamente compatible a un valor de pH inferior a 4,0,

de modo que la segunda solución individual contiene glucosa opcionalmente y la concentración de glucosa en la primera solución individual se diferencia de la concentración de la segunda solución individual y de modo que la segunda solución individual contiene todos los otros componentes de la primera solución individual en la misma concentración que en ésta y de modo que la tercera solución individual contiene un tampón en el intervalo fisiológico.

2. Solución según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la tercera solución individual presenta bicarbonato.

3. Solución según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque la segunda solución individual no presenta glucosa.

4. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la primera y la segunda soluciones individuales presentan un valor de pH de desde 2,8 hasta 4,0, preferiblemente un valor de pH de 3,7 y porque la tercera solución individual presenta un valor de pH de desde 8,5 hasta 9,0, de modo que se ajusta un valor de pH de desde 6,8 hasta 7,4 en una mezcla con una razón de cinco partes de la tercera solución individual con respecto a 13 partes de una mezcla deseada de la primera y la segunda soluciones individuales en la solución preparada.

5. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1, 2 y 4, **caracterizada** porque en la primera, así como en la segunda solución individual están contenidos iones calcio, sodio, magnesio y un exceso de H⁺, iones cloruro, así como glucosa.

6. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque en la tercera solución individual están contenidos iones sodio, así como una o varias sales de ácidos débiles.

7. Solución según la reivindicación 6, **caracterizada** porque las sales de ácidos débiles comprenden iones piruvato, α-cetoglutarato, lactato e hidrogenocarbonato.

8. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el ácido fisiológicamente compatible es ácido clorhídrico.

9. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 y 6 a 8, **caracterizada** porque la primera, así como la segunda solución individual comprenden los siguientes componentes:

sodio:	120-140 mmol/l, preferiblemente 133 mmol/l
calcio:	1-3 mmol/l, preferiblemente 1,7 o 2,4 mmol/l
magnesio:	0,5-1,0 mmol/l, preferiblemente 0,7 mmol/l
exceso de H ⁺ :	0,9-1,1 mmol/l, preferiblemente 1,0 mmol/l
cloruro:	130-150 mmol/l, preferiblemente 140 mmol/l.

porque la primera solución individual contiene adicionalmente glucosa en una concentración de 200-1000 mmol/l, preferiblemente 500 mmol/l

y porque la segunda solución individual no presenta glucosa.

10. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque la tercera solución individual comprende los siguientes componentes:

sodio:	120-140 mmol/l, preferiblemente 136 mmol/l
lactato:	100-140 mmol/l, preferiblemente 126 mmol/l
hidrogenocarbonato:	5-10 mmol/l, preferiblemente 10 mmol/l.

11. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque las al menos tres soluciones individuales se almacenan en una bolsa con varias cámaras.

12. Solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la tercera solución individual contiene la sal de un ácido débil.

ES 2 237 359 T3

13. Procedimiento para la producción de una solución según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque el ajuste de la razón de mezcla deseada tiene lugar automáticamente mediante la máquina de diálisis o el ciclador de diálisis peritoneal.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65