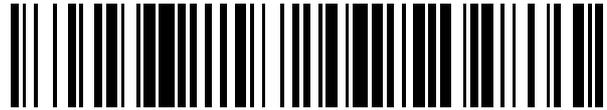


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 268 194**

51 Int. Cl.:

A61M 1/28 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2003 E 03007242 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **20.04.2016 EP 1354607**

54

Título: **Disolución para la diálisis peritoneal y bolsa de dos cámaras para la misma**

30

Prioridad:

18.04.2002 DE 10217356

45

Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
21.09.2016

73

Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
ELSE-KRÖNER-STRASSE 1
61352 BAD HOMBURG V.D.H., DE**

72

Inventor/es:

ZIMMECK, THOMAS, DR.

74

Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 268 194 T5

DESCRIPCIÓN

Disolución para la diálisis peritoneal y bolsa de dos cámaras para la misma

5 La presente invención hace referencia a una combinación de al menos dos disoluciones individuales para la elaboración de una disolución compuesta por las disoluciones individuales para la diálisis peritoneal, que se combinan después de una esterilización por calor y se suministra a un paciente, donde la primera disolución individual contiene un agente osmótico y la segunda disolución individual contiene un tampón y donde una de estas disoluciones individuales u otra disolución individual contiene sales electrolíticas.

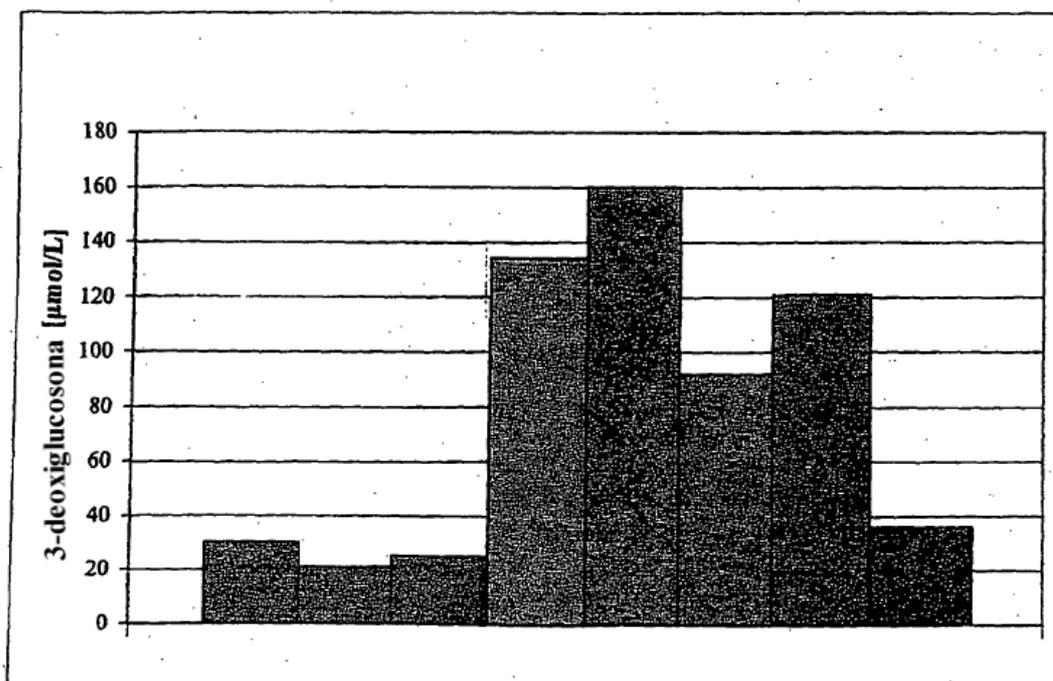
10 Las disoluciones para la diálisis peritoneal contienen principalmente tres componentes: el sistema tampón, electrolitos y un agente osmótico. Como agente osmótico, que sirve principalmente para disminuir el contenido de agua en la sangre en una concentración de eficacia osmótica, se suele emplear la glucosa, que muestra una adecuada osmolaridad y que además es compatible. Otra ventaja del empleo de la glucosa es el precio en comparación con otros agentes osmóticos que entran en consideración.

15 Sin embargo, una desventaja del empleo de glucosa consiste en que, en la esterilización por calor, ésta se carameliza e isomeriza, o en que se forman productos de descomposición que desarrollan efectos dañinos en el cuerpo del paciente, por ejemplo, la reacción posterior con proteínas, lo que no es conveniente. Para prevenir estas desventajas, por la solicitud DE 197 48 290 A1 se conoce el empleo de una disolución de diálisis peritoneal compuesta por dos disoluciones individuales, donde se establece un valor pH inferior a 3,2 en la disolución individual que contiene la glucosa y las sales electrolíticas. Además, con el fin de obtener un valor pH compatible fisiológicamente en la mezcla de las disoluciones individuales, se revela la introducción de la sal de un ácido débil
20 con $pK_a < 5$ en una segunda disolución individual alcalina, excepto el bicarbonato que está en una concentración inferior. Estas dos disoluciones individuales se mezclan entre sí después de la esterilización por calor y después se suministra la mezcla al paciente. Con valores pH inferiores a 3,2 puede impedirse en gran parte la descomposición de glucosa.

25 Además del empleo conocido de la glucosa como agente osmótico, se conoce, por ejemplo, por la solicitud WO 83/00087 el empleo de polímeros de glucosa como sustituyentes o como aditivos de la glucosa. Los polímeros de glucosa se emplean especialmente para tiempos de espera largos en las disoluciones de diálisis peritoneal, ya que muestran un perfil de ultrafiltración adecuado. Debido a la velocidad de difusión relativamente lenta de los polímeros de glucosa, al contrario que la glucosa, se mantiene principalmente la osmolaridad durante el tratamiento. Además, disminuye la carga del paciente con glucosa, lo que resulta especialmente ventajoso en pacientes con diabetes.

30 La descomposición observada en el empleo de glucosa con valores pH casi neutros, especialmente en presencia de lactato, y la transformación, por ejemplo, en fructosa, acetaldehído y 3-desoxiglucosona, también es válida en un volumen reducido para polímeros de glucosa y derivados de polímeros de glucosa. Por este motivo, las disoluciones que contienen polímeros de glucosa o un derivado de polímero de glucosa no pueden esterilizarse con valores pH neutros.

35 La siguiente ilustración muestra la concentración del producto de descomposición 3-desoxiglucosona para distintas disoluciones individuales que se encuentran en bolsas de dos cámaras y que contienen el agente osmótico, donde la disolución mostrada a la derecha contiene un polímero de glucosa como agente osmótico en lugar de glucosa. De este modo, puede verse que se encuentran cantidades relativamente grandes de productos de descomposición incluso en el empleo de polímeros de glucosa. Esto se debe a que no sólo se transforma el grupo carbonilo terminal
40 de polímeros de glucosa, sino que también puede disociarse una unidad de glucosa del polímero. Además, debe contarse con productos de transformación desconocidos hasta el momento, los cuales todavía se encuentran en el compuesto polimérico del agente osmótico.



En la solicitud WO 83/00087 ya nombrada se describen disoluciones de diálisis peritoneal en las que se emplean polímeros de glucosa con un grado de polimerización de al menos 4 como agente osmótico. La disolución de diálisis peritoneal de este documento muestra un rango de pH de 5 a 7,4, lo que coincide con las desventajas nombradas anteriormente en la esterilización por calor.

Por la solicitud EP 0 564 672 A1 se conoce una disolución de diálisis peritoneal que se compone de dos disoluciones individuales que se mezclan directamente antes del uso. La primera disolución individual contiene una sustancia de eficacia osmótica en forma de glucosa o de polímero de glucosa y la segunda disolución individual contiene bicarbonato. Por este documento se conoce el ajuste del valor pH de la primera disolución individual que contiene, además del agente osmótico, aniones de ácidos monocarboxílicos y/o dicarboxílicos en un rango de 4,5 a 5,8. La segunda disolución individual contiene un componente de aminoácido o un componente de péptido y se ajusta a un valor pH de 7,2 a 10,0. El valor pH de la disolución acabada y lista para su uso, elaborada a partir de las disoluciones individuales, se sitúa en un rango entre 7,2 y 7,6.

Si se quieren evitar los problemas con respecto a la descomposición o la transformación de polímeros de glucosa y sus derivados en el almacenamiento y la esterilización por calor ajustando el valor pH a valores inferiores a 3,2, como se conoce para el caso de la glucosa por la solicitud DE 197 48 290 A1, resulta el problema de que los polímeros se hidrolizan, lo que ocasiona una rotura de la cadena de polímeros o una reducción del peso molecular medio. La elaboración de disoluciones que contienen polímeros de glucosa o derivado de polímero de glucosa se dificulta porque éstas contienen posiblemente ácidos, lo que debe tenerse en cuenta en el ajuste del valor del pH.

Por tanto, el objeto de la presente invención consiste en proporcionar una disolución de diálisis peritoneal que contenga polímeros de glucosa y/o derivados de polímero de glucosa, que no estén sometidos a ninguna descomposición parecida a la de la glucosa en el almacenamiento ni en la esterilización por calor y que tampoco se hidrolicen, y que se sitúen en un rango neutro del valor de pH de mezcla.

Según la invención, dicho objeto se alcanzará gracias a que el agente osmótico comprende un polímero de glucosa y/o un derivado de polímero de glucosa y el valor pH de la primera disolución individual se sitúa en un rango entre 4,0 y 4,3. Con estos valores pH, apenas se observa una descomposición de polímeros. Esto aplica especialmente para un valor pH de 4,0. En el rango pH requerido, no tiene lugar ni la hidrólisis del agente osmótico ni la descomposición similar a la de la glucosa en un rango considerable. El agente osmótico sólo puede formarse mediante el polímero de glucosa y/o el derivado de polímero de glucosa. También es posible incluir otras sustancias de eficacia osmótica.

En otra variante de la presente invención, está previsto que el derivado de polímero de glucosa sea almidón de hidroxietilo (HES). La presente invención se refiere también a otros polímeros de glucosa derivatizados, en los que no se modificó preferiblemente el grupo carbonilo libre de la molécula en la preparación de derivados.

La primera disolución individual puede contener el agente osmótico, iones de calcio, iones de magnesio, iones de sodio, iones H⁺ en exceso e iones de cloruro.

5 En una variante preferible de la presente invención el tampón contiene bicarbonato. Se trata de un sistema tampón muy compatible que se encuentra en una zona básica con carbonato y en una zona ácida con CO₂ en equilibrio. Además de o en combinación con bicarbonato, también pueden emplearse otros sistemas tampón que tamponan a un valor pH fisiológico de aproximadamente 7. Aquí deben nombrarse preferiblemente sustancias que pueden descomponerse fácilmente en el cuerpo a bicarbonato. Se tienen en cuenta, por ejemplo, el lactato o el piruvato. Además del bicarbonato o de otros sistemas tampón, la segunda disolución individual contiene normalmente iones de sodio.

10 Resulta una ventaja cuando la concentración de bicarbonato se ajusta dependiendo de la acidez de la primera disolución individual y según la fórmula: Concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera disolución individual [mmol/l] x V_A/V_B, donde V_A representa el volumen de la primera disolución individual y V_B, el volumen de la segunda disolución individual.

15 Con una acidez de 0,2 mmol/l, la concentración de bicarbonato óptima es de 0,5 a 2,0 mmol/l en compartimientos del mismo tamaño de una bolsa de dos cámaras. Por tanto, la concentración de bicarbonato puede situarse en un rango cuyo límite inferior está formado por la mitad de la concentración de bicarbonato determinada según la reivindicación 5 y cuyo rango superior está formado por el doble de la concentración de bicarbonato determinada según la reivindicación 5.

20 En otra variante de la presente invención, está previsto que el tampón contenga la sal de un ácido débil, preferiblemente el lactato. El valor pK_a del ácido débil puede ser < 5. Puede preverse que el tampón contenga una mezcla, por ejemplo, de bicarbonato y de sal de un ácido débil, por ejemplo, el lactato. Si se mantiene un contenido bajo de bicarbonato, por ejemplo, ≤10 mmol/l, como se propone en la solicitud DE 197 48 290 A1, resultará una ventaja que la presión del CO₂ en la bolsa de almacenamiento sea baja, de modo que no deba preverse ninguna medida de previsión especial en cuanto a la película de la bolsa. En este caso, puede emplearse una película de poliolefina común como barrera a CO₂.

25 La primera disolución individual puede contener un ácido compatible fisiológicamente, especialmente un ácido clorhídrico. Con éste podrá ajustarse sin más el rango deseado del valor pH de la primera disolución.

La primera disolución individual puede mostrar, además del agente osmótico, los siguientes constituyentes:

Iones de sodio [mmol/l]: 180 - 200

30 Iones de calcio [mmol/l]: 2 - 4

Iones de magnesio [mmol/l]: 0,8 - 1,2

Exceso de H⁺ [mmol/l]: 0,05 - 0,1

Iones de cloruro [mmol/l]: 197 - 210

35 En otra variante de la presente invención, está previsto que la concentración de bicarbonato de la segunda disolución individual se sitúe en un rango entre 0,5 y 2,0 mmol/l, donde preferiblemente se sitúa en 1,0 mmol/l.

40 Resulta especialmente ventajoso cuando la primera y la segunda disolución individual se almacenan por separado en una bolsa de dos cámaras. La utilización de una bolsa de dos cámaras da como resultado un manejo especialmente adecuado de la disolución, es decir, una separación segura de las dos disoluciones individuales durante el almacenamiento y una mezcla rápida en caso necesario. La separación de las disoluciones individuales es útil para impedir que se formen condensaciones insolubles en el empleo de bicarbonato como tampón y calcio. Además, la reacción de los polímeros de glucosa o de sus derivados con lactato como sistema tampón puede impedirse gracias a esta separación.

45 Además, la presente invención hace referencia a una bolsa de dos cámaras con una combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 11, que está formada por una bolsa de plástico con al menos una primera cámara y una segunda cámara, donde se recoge la primera disolución individual en la primera cámara y la segunda disolución individual en la segunda cámara. Ventajosamente se incorporan medios con los que las dos cámaras se separan una de otra y con cuyo accionamiento puede mezclarse el contenido de las dos cámaras. La primera y la segunda cámara pueden colocarse de manera adyacente. Preferiblemente se prevé una soldadura que separa las cámaras y que se abre por presión en una de las cámaras. Con un dimensionamiento

adecuado, se abre la soldadura por presión en una de las cámaras llenas de líquido, de modo que el contenido de las dos cámaras pueda mezclarse y, por último, se administra la mezcla al paciente.

A continuación se indica un ejemplo para la elaboración de una disolución según la invención:

5 Para elaborar la primera disolución individual, se introducen en agua agitando en la disolución cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, así como un polímero de glucosa y ácido clorhídrico. La cantidad de ácido clorhídrico que debe añadirse se ajusta de manera que el valor pH se sitúe en un rango de 4,1 a 4,3, que preferiblemente sea 4,2. Mientras se considere como ideal un valor pH de 4,0, ya que no se observa ninguna descomposición de polímeros, sirven las unidades pH 0,2 para un valor pH de 4,2 como complemento para la posible formación de ácidos durante la esterilización y el almacenamiento.

10 La acidez de esta primera disolución individual puede determinarse mediante una titulación con 0,1 N NaOH a pH 7,0.

En la segunda disolución individual, se disuelve en agua agitando lentamente hidrocarbonato de sodio. La concentración de bicarbonato se determina según la fórmula:

$$\text{Concentración de bicarbonato [mmol/l]} = 5 \times \text{acidez de la primera disolución individual [mmol/l]} \times V_A/V_B,$$

15 en la que V_A representa el volumen de la primera disolución individual y V_B representa el volumen de la segunda disolución individual.

Esta concentración calculada puede variar un 50% hacia abajo y un 100% hacia arriba. Si la acidez de la primera disolución individual es, por ejemplo, 0,2 mmol/l y se emplean compartimientos del mismo tamaño de una bolsa de dos cámaras, la concentración óptima de bicarbonato se sitúa en un rango entre 0,5 y 2,0 mmol/l.

20 A continuación, las disoluciones individuales elaboradas de este modo se filtran a través de un filtro estéril de membrana en un depósito de refrigeración. Después de un control de la preparación y de la validación de la disolución, ésta se introduce en una bolsa de película multicapa de dos cámaras, donde la primera disolución individual se introduce en la primera cámara y la segunda disolución individual se introduce en la segunda cámara. Las cámaras se separan una de la otra mediante una soldadura. Cada compartimiento se cierra con un conector.

25 Después se envuelve la bolsa de dos cámaras en una bolsa exterior y se esteriliza a 121 °C de calor. Después de la esterilización por calor, se abre al menos parcialmente la soldadura por presión en una de las cámaras, por lo que las disoluciones se mezclan y se obtiene un valor pH de mezcla en un rango de 6,8 a 7,0, preferiblemente de 6,8.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de al menos dos disoluciones individuales para la elaboración de una disolución compuesta por las disoluciones individuales para la diálisis peritoneal, que se combinan después de una esterilización por calor y se administra a un paciente, donde la primera disolución individual contiene un agente osmótico y la segunda disolución individual contiene un tampón y donde una de estas disoluciones individuales u otra disolución individual contiene sales electrolíticas, caracterizada porque el valor pH de la primera disolución individual se sitúa en un rango entre 4,0 y 4,3; y porque al agente osmótico comprende un polímero de glucosa y/o un derivado de polímero de glucosa proporcionado de manera que no está sujeto a hidrólisis o a una degradación similar a la glucosa en una extensión notable en ese rango del valor pH durante la esterilización por calor.
- 10 2. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de polímero de glucosa es un almidón de hidroxietilo.
3. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la primera disolución individual contiene el agente osmótico, iones de calcio, iones de sodio, iones de magnesio, iones H⁺ en exceso, así como iones de cloruro.
- 15 4. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el tampón contiene bicarbonato.
5. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según la reivindicación 4, caracterizada porque la concentración de bicarbonato se ajusta dependiendo de la acidez de la primera disolución individual y según la fórmula: concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera disolución individual [mmol/l] x V_A/V_B, donde V_A representa el volumen de la primera disolución individual y V_B, el volumen de la segunda disolución individual.
- 20 6. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según la reivindicación 4, caracterizada porque la concentración de bicarbonato está en un rango cuyo límite inferior está formado por la mitad del valor calculado según la fórmula: Concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera disolución individual [mmol/l] x V_A/V_B (donde V_A representa el volumen de la primera disolución individual y V_B, el volumen de la segunda disolución individual) y cuyo límite superior está formado por el doble del valor determinado según esta fórmula.
- 25 7. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el tampón contiene la sal de un ácido débil, preferiblemente un lactato.
- 30 8. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque la primera disolución individual contiene un ácido compatible fisiológicamente, especialmente un ácido clorhídrico.
9. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la primera disolución individual presenta, además del agente osmótico, los siguientes constituyentes:
- Iones de sodio [mmol/l]: 180 - 200
- 35 Iones de calcio [mmol/l]: 2 - 4
- Iones de magnesio [mmol/l]: 0,8 - 1,2
- Exceso de H⁺ [mmol/l]: 0,05 - 0,1
- Iones de cloruro [mmol/l]: 197 - 210
- 40 10. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizada porque la concentración de bicarbonato de la segunda disolución individual se sitúa en un rango entre 0,5 y 2,0 mmol/l, preferiblemente es 1,0 mmol/l.
11. Combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque la primera y la segunda disolución individual están almacenadas por separado en una bolsa de dos cámaras.
- 45 12. Bolsa de dos cámaras con una combinación de al menos dos disoluciones individuales según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque está formada por una bolsa de plástico con al menos una primera

cámara y una segunda cámara, donde se recoge la primera disolución individual en la primera cámara y la segunda disolución individual en la segunda cámara.

13. Bolsa de dos cámaras según la reivindicación 12, caracterizada porque se incorporan medios con los que las dos cámaras se separan una de otra y con cuyo accionamiento puede mezclarse el contenido de las dos cámaras.

- 5 14. Bolsa de dos cámaras según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque la primera y la segunda cámara están colocadas una al lado de la otra y están separadas por una soldadura que se abre por presión en una de las cámaras.