



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 304**

51 Int. Cl.:
A61K 33/10 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
A61M 1/28 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00950792 .2**
86 Fecha de presentación : **27.07.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1131077**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2001**

54 Título: **Solución basada en bicarbonato en dos partes para la diálisis peritoneal o como solución de sustitución en terapias de perfusión renal.**

30 Prioridad: **10.09.1999 US 393743**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **Baxter International Inc.**
One Baxter Parkway, DF3-2E
Deerfield, Illinois 60015-4633, US

72 Inventor/es: **Duponchelle, Annick;**
Faict, Dirk;
Balteau, Patrick;
Hartman, Jean-Pierre;
Martis, Leo y
Peluso, Francesco

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 272 304 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 basada en bicarbonato en dos partes para la diálisis peritoneal o como solución de sustitución en terapias de perfusión renal.

5

Antecedentes de la invención

En general, la presente invención se refiere a la diálisis peritoneal y a terapias de perfusión renal como hemofiltración y hemodiafiltración. Más específicamente, la presente invención se refiere a la producción y almacenamiento de soluciones basadas en bicarbonato para la diálisis peritoneal y la hemofiltración.

10

Para superar los frecuentes inconvenientes asociados a la hemodiálisis clásica se desarrollaron técnicas tales como la diálisis peritoneal y la hemofiltración. La diálisis peritoneal utiliza el propio peritoneo del paciente como membrana semipermeable. El peritoneo es la membrana que cubre el abdomen y que, debido a la presencia de gran cantidad de vasos y capilares sanguíneos, es capaz de actuar como una membrana semipermeable natural.

15

En la diálisis peritoneal se introduce una solución estéril de diálisis en la cavidad peritoneal mediante un catéter. Después de un período de tiempo suficiente se produce un intercambio de solutos entre el dialisato y la sangre. La eliminación del fluido se lleva a cabo mediante un gradiente osmótico adecuado desde la sangre hasta el dialisato permitiendo la salida del agua de la sangre. Esto permite que la sangre recupere su equilibrio ácido-base y electrolítico y de fluidos adecuado. La solución de diálisis simplemente se drena desde la cavidad corporal a través del catéter.

20

La hemofiltración es una técnica de depuración sanguínea basada en la convección. El acceso de sangre puede ser venovenoso o arteriovenoso. Cuando la sangre atraviesa el hemofiltro, un gradiente de presión transmembrana entre el compartimento sanguíneo y el compartimento de ultrafiltrado provoca que el agua del plasma se filtre a través de la membrana altamente permeable. Cuando el agua atraviesa la membrana transporta moléculas grandes y pequeñas a través de ésta limpiando así la sangre. En la filtración se elimina una cantidad excesiva de agua de plasma. Por tanto, para mantener el equilibrio acuoso en el cuerpo, se debe sustituir continuamente el fluido por una solución electrolítica equilibrada (fluido de sustitución o reemplazo) infundida vía intravenosa. Este fluido de sustitución puede ser infundido tanto dentro de la línea de sangre arterial que conduce al hemofiltro (predilución) como dentro de la línea de sangre venosa que conduce al hemofiltro.

25

Además de la eliminación de los productos metabólicos, uno de los problemas más importantes de todas las terapias de reemplazo renal, como hemodiálisis, hemofiltración y diálisis peritoneal, es corregir la acidosis metabólica. Por esta razón, las soluciones de diálisis utilizadas en cada uno de estos procesos contienen un tampón.

30

Los tres tampones habituales más utilizados en las soluciones de diálisis son los de bicarbonato, lactato y acetato. Aunque en un principio se utilizara el bicarbonato como tampón primario en las soluciones de diálisis, con el tiempo se emplearon lactato y acetato como sustitutos del bicarbonato. Esto se debió a la dificultad para preparar y almacenar las soluciones de diálisis tamponadas con bicarbonato. Se descubrió que los tampones de lactato y acetato proporcionaban una mayor estabilidad de uso en comparación con las soluciones anteriores tamponadas con bicarbonato. Véase la Patente de Estados Unidos N° 5.211.643.

35

Sin embargo, debido a que los iones bicarbonato proporcionan ventajas comparados con los iones acetato o lactato, el bicarbonato se está volviendo a emplear como tampón básico en las soluciones de diálisis. Se han realizado ensayos que indican que los pacientes presentan una mayor tolerancia a las soluciones de diálisis con bicarbonato. En pacientes con múltiples disfunciones orgánicas se prefieren las soluciones tamponadas con bicarbonato debido a la falta de interferencia metabólica. Además, ciertos tratamientos requieren soluciones estériles de diálisis que contengan bicarbonato, calcio y magnesio.

40

Por ejemplo, puede ser necesario dializar a un paciente urémico que ha desarrollado hipotensión y acidosis láctica. En tal paciente, el lactato o el acetato de los dialisatos convencionales puede no ser metabolizado a bicarbonato debido a hipoxia tisular y además puede empeorar la acidosis debido a que se elimina bicarbonato durante la diálisis. El hecho de utilizar dialisatos que contienen bicarbonato en un paciente como éste, añadirá bicarbonato a la sangre y también eliminará el lactato. Por estas razones, algunos investigadores han recomendado la diálisis tamponada con bicarbonato como tratamiento adjuntivo para la acidosis láctica severa. T.S. Ing. Y col., *Bicarbonate-buffered peritoneal dialysis*, The International Journal of Artificial Organs, Volume 8, No. 3, p. 121-124 (1985).

45

Otra aplicación potencial de las soluciones tamponadas con bicarbonato es aquella para pacientes que experimentan dolor o molestias abdominales cuando se les infunden dialisatos tamponados con lactato o acetato. El dolor abdominal puede estar relacionado con la acidez alta acidez no fisiológica de los dialisatos tamponados con acetato y lactato. Es concebible que el dialisato tamponado con bicarbonato, con su pH más fisiológico, pueda disminuir la incidencia de tales síntomas. *Id.*

50

La utilización de soluciones médicas de bicarbonato para la inyección o para el tratamiento de diálisis es conocida. Sin embargo, debido a la dificultad para preparar y almacenar estas soluciones, en una amplia serie de documentos se trata de solucionar el problema de la estabilidad de las soluciones de bicarbonato. Cuando se fabrican y almacenan soluciones médicas de bicarbonato se deben tener en cuenta tres problemas principales.

55

ES 2 272 304 T3

En primer lugar, el bicarbonato en solución está en equilibrio con el CO₂ gas, que se escapa fácilmente de la solución. Como resultado se puede formar carbonato, un agente irritante potencial, y con ello el pH de la solución aumenta. Para evitar que se produzcan estos fenómenos se puede almacenar el bicarbonato en forma de polvo hasta justo antes de su utilización, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.489.535 y en Jonsson y col., Solicitud de Patente Europea 0 278 100 para la diálisis controlada por máquina.

Como alternativa, se puede utilizar una barrera de gas impermeable para proteger la solución. O, para la hemodiálisis, se puede controlar el contenido en CO₂ de la solución tal como se describe en Murphy y col., *Use of An Artificial Kidney*, J. Lab. Clin. Med., Volume 40, pp. 436-444 (1952). La Patente de Estados Unidos N° 4.584.176 y la Patente Europea N° 0 209 607 describen el control del contenido de CO₂ de una solución basada en bicarbonato. Además se ha propuesto la adición de tampones tales como glicilglicina para estabilizar más aún la solución de bicarbonato. Véase la Patente de Estados Unidos N° 4.959.175.

Aun más, otros estudios se concentran en generar dióxido de carbono dentro de un recipiente para estabilizar las soluciones de bicarbonato. Véase la Patente de Estados Unidos N° 5.383.324. En esta patente se utiliza un dispositivo para generar y mantener la presión de dióxido de carbono dentro de un recipiente. El dispositivo puede colocarse dentro del recipiente que contiene la solución de bicarbonato o en el interior de una sobrebolsa que rodea el recipiente lleno de la solución de bicarbonato. Se puede utilizar el dispositivo antes, durante o después de la esterilización a vapor.

En segundo lugar, normalmente las soluciones de bicarbonato para inyección y para diálisis contienen iones calcio y/o magnesio. En presencia de bicarbonato estos iones forman carbonato de calcio y carbonato de magnesio, respectivamente, que a pHs altos suelen precipitar en la solución. Para remediar inicialmente este problema, con frecuencia las soluciones de bicarbonato se elaboran a partir de concentrados, desde soluciones ligeramente concentradas, dos veces o menos, y altamente concentradas. El bicarbonato por un lado y el calcio y/o magnesio por otro se incluyen en concentrados separados. Estos concentrados se mezclan luego para obtener una solución lista para el uso. Como alternativa, los concentrados se mezclan y diluyen o se diluyen y mezclan.

Con el fin de evitar la precipitación de sales carbonato, se ha sugerido que el concentrado de bicarbonato debería ser acidificado cuando se fabrica. Véase la Patente de Estados Unidos N° 5.211.643. En particular, esta patente propone ajustar el pH del concentrado de bicarbonato a menos de 7,6 mediante la adición de un ácido fisiológicamente tolerable.

Como alternativa, otros propusieron no ajustar el pH del concentrado de bicarbonato. Véase la Patente de Estados Unidos N° 4.489.535. Sin ajustar, el pH del concentrado de bicarbonato es de aproximadamente 8,0-8,4. The Merck Index, 12th Ed., Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, p. 1472 (1996); Boen ST, *A clinical study of factors governing its effectiveness, Peritoneal Dialysis*, p. 76, Van Gorcum & Comp, Assen, The Netherlands (1959); Odel HM y col., *Peritoneal lavage as an effective means of extrarenal excretion. A clinical appraisal, American Journal of Medicine*, 9, 63-77 (1950). El concentrado de bicarbonato no ajustado se mezcla entonces con un concentrado ácido o acidificado, bien antes o después de la dilución, si es que se necesitara ésta. La acidificación se realiza con ácidos orgánicos (ácido acético, ácido láctico), con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico) o con dióxido de carbono. Ing. Y col., *Bicarbonate-buffered peritoneal dialysis*, Volume 8, No. 3, p. 121-124 (1985).

El problema de estas dos soluciones es que la solución basada en bicarbonato necesita una barrera de gas, bien en forma de un recipiente principal o bien como sobrebolsa. En caso de un deterioro accidental en la barrera de gas, el concentrado de bicarbonato perderá el dióxido de carbono y el pH aumentará. Al mezclar el concentrado ácido con el concentrado de bicarbonato, el pH del concentrado de bicarbonato ya no se corresponderá con el pH del concentrado ácido. La solución mezclada no pertenecerá al rango fisiológico y se formará un precipitado de carbonato de calcio inmediatamente en el momento de la mezcla.

Para evitar que se dañe la barrera de gas se utilizan recipientes gruesos en lugar de recipientes flexibles. Sin embargo, éstos no se desinflan a medida que se drena y, por tanto, necesitan ser ventilados para su utilización en la diálisis peritoneal o la hemofiltración. Esto conlleva un riesgo inherente de infección.

La Patente de Estados Unidos N° 5.296.242 de Zander describe la utilización de una solución acuosa estable en forma de dos soluciones únicas almacenadas por separado, una conteniendo un ácido orgánico metabolizable, la otra un bicarbonato alcalino y un carbonato alcalino. La patente 5.296.242 se refiere al ajuste del pH del compartimento de dextrosa con un ácido orgánico; el compartimento de dextrosa se ajusta a un rango de pH entre 4,0 y 6,0. No sólo es creencia de los inventores que no se obtendrá una solución fisiológica con un pH alto para el componente de dextrosa, sino que además surgen problemas por el uso de ácidos orgánicos. Por ejemplo, en pacientes con problemas hepáticos, el cuerpo tiene dificultades para metabolizar los ácidos orgánicos y, por tanto, es preferible que todo el tampón necesario sea de bicarbonato. En el caso de diálisis peritoneal, la presencia de ácidos orgánicos y dextrosa en el mismo recipiente intensificará la formación de productos de degradación de la glucosa, lo que a su vez puede dañar la membrana peritoneal. La EP 1008341 proporciona una solución ácida de glucosa estable al almacenamiento en la que se utilizan ácidos orgánicos.

En tercer lugar, las soluciones de bicarbonato para inyección y para ciertos tipos de diálisis deben ser estériles. Se puede utilizar una filtración estéril, esterilización con vapor, con radiación u otro método de esterilización adecuado. Cuando se utiliza la esterilización con vapor, muchas sustancias no tratarse en el autoclave junto con el bicarbonato.

Por tanto, la solución debe esterilizarse en al menos dos partes: una parte que contiene el bicarbonato y la otra que contiene la(s) sustancia(s) incompatible(s), por ejemplo dextrosa. En la práctica se pueden utilizar dos recipientes, o como alternativa, un recipiente con múltiples compartimentos. Véanse las Patentes de Estados Unidos N^os 4.396.383 y 4.465. 488.

A la vista de los problemas asociados a las soluciones basadas en bicarbonato, normalmente las soluciones de bicarbonato para la diálisis peritoneal se preparan en el hospital justo antes de su uso o se almacenan en un recipiente de dos cámaras fabricadas a partir de un material barrera de gas esterilizable con vapor. Por supuesto, la preparación de la solución de bicarbonato en el hospital lleva tiempo y plantea problemas de esterilización. Por otro lado, los materiales barrera de gas esterilizables con vapor son caros y la barrera se puede perder accidentalmente debido a daños durante su producción y/o transporte.

Por tanto, sigue existiendo la necesidad de una forma mejorada de fabricación y almacenamiento de las soluciones basadas en bicarbonato.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona dispositivos y métodos para estabilizar soluciones de diálisis peritoneal basadas en bicarbonato. En particular, la presente invención se refiere a una nueva manera de formular una solución basada en bicarbonato para la diálisis peritoneal o la hemofiltración. La solución de la presente invención se formula y almacena en al menos dos partes, un concentrado de bicarbonato alcalino y un concentrado ácido. La invención se enfoca en el ajuste de los parámetros químicos y de los niveles de pH de los concentrados para que, al mezclarse, ambos concentrados proporcionen siempre una solución con un pH aceptable dentro del rango fisiológico. Sorprendentemente la invención elimina la necesidad de añadir dióxido de carbono a la solución de bicarbonato, así como la utilización de un material barrera de gas caro, los cuales se empleaban anteriormente para mantener la estabilidad de la solución a base de bicarbonato. Igualmente, no requiere la utilización de ácidos orgánicos o de otras sustancias no deseadas.

La presente invención proporciona una solución que contiene bicarbonato en dos partes. La primera parte de la solución se aloja en un primer recipiente. La primera parte incluye un concentrado de un bicarbonato alcalino cuyo pH se ajusta entre aproximadamente 8,6 y 10,0. La segunda parte de la solución se aloja en un segundo recipiente. La segunda parte incluye un concentrado ácido que tiene un pH efectivo para obtener, cuando se mezclan juntas la primera y la segunda parte, una solución mezcla con un pH que oscila entre aproximadamente 6,5 y 7,6. El pH del concentrado ácido oscila preferentemente entre aproximadamente 1,0 y menos de 3,0. En una realización preferente, los recipientes primero y segundo son dos cámaras de un único recipiente de múltiples cámaras.

El pH del bicarbonato alcalino se ajusta químicamente a mayor en el momento de la fabricación, a valores más alcalinos. Inicialmente, cuando se prepara, el concentrado de bicarbonato tiene un pH de 8,0-8,4. El hecho de aumentar químicamente el pH del componente bicarbonato a valores mayores va realmente contra la lógica, ya que el rango de pH deseado para la solución mezcla es de 6,5 a 7,6 (cerca al pH sanguíneo), valores muy por debajo del pH de una solución de bicarbonato recién elaborada. Además, las interacciones en el recipiente generalmente aumentan los valores de pH a más extremos. Sin embargo, los inventores descubrieron que ajustar el componente bicarbonato a estos valores de pH alcalino, en combinación con un componente de dextrosa a pH bajo, conduce a un producto estable que no necesita una barrera de gas.

En una realización, el pH del concentrado basado en bicarbonato se ajusta químicamente a aproximadamente 8,6 y se deja que se ajuste más con el tiempo durante su almacenamiento. La inestabilidad inherente al concentrado incrementa de forma efectiva el pH con el tiempo y el almacenamiento debido a la pérdida de dióxido de carbono hasta alcanzarse un nivel estable de aproximadamente 9 a 10. El pH se eleva de forma natural durante el almacenamiento cuando la solución se aloja en un recipiente permeable a los gases. Sin embargo, el ajuste inicial permite obtener un pH en un rango fisiológico (6,5-7,6) después de la mezcla.

Como alternativa, el concentrado de bicarbonato alcalino se ajusta añadiendo una base fisiológicamente aceptable a la solución acuosa que contiene bicarbonato sódico con un pH original de aproximadamente 8,0-8,4 para aumentar su pH a aproximadamente 9,0 a 10,0.

Los inventores han descubierto que cuando se formula o se permite que el concentrado de bicarbonato evolucione naturalmente para obtener un pH de aproximadamente 9,0 a 10,0, el pH del concentrado basado en bicarbonato se encuentra en un estado estable y en equilibrio con el aire ambiental. Los inventores han descubierto que con un concentrado de bicarbonato que arranca con un pH de aproximadamente 8,6, aunque se produce cierta variación del pH de la solución mezcla de bicarbonato, eligiendo de forma apropiada los parámetros de los concentrados, particularmente el pH del concentrado de dextrosa, el pH de la solución mezcla se encuentra siempre dentro de un rango fisiológico aceptable (6,5-7,6). La invención vuelve a enfocarse en el ajuste de los parámetros químicos y los niveles de pH de los concentrados.

En una realización preferente, la presente invención proporciona un recipiente de múltiples cámaras para almacenar la solución basada en bicarbonato para la diálisis peritoneal o la hemofiltración. El recipiente incluye una primera cámara que aloja un concentrado de un bicarbonato alcalino. El concentrado de bicarbonato alcalino se ajusta para tener un pH en el rango de aproximadamente 8,6 a 10,0. La segunda cámara del recipiente de múltiples cámaras aloja

un concentrado ácido. El concentrado ácido tiene un pH de aproximadamente 1,0 a menos de 3,0, de modo que, cuando el concentrado del bicarbonato alcalino se mezcla con el concentrado ácido, se obtiene una solución mezcla con un pH en un rango fisiológico de aproximadamente 6,5 a 7,6. En una realización preferente, el concentrado ácido tiene un pH de aproximadamente 1,3 a 2,5.

5 La presente invención proporciona también un método para estabilizar soluciones de bicarbonato. El método incluye el paso de alojar un concentrado de un bicarbonato alcalino en un primer recipiente y alojar un concentrado ácido en un segundo recipiente. El pH del concentrado del bicarbonato alcalino se ajusta a un rango de aproximadamente 8,6 a 10,0. Además, el concentrado ácido se ajusta a un pH efectivo para obtener, cuando se mezcla el concentrado
10 de bicarbonato alcalino con el concentrado ácido, una solución mezcla con un pH entre aproximadamente 6,5 y 7,6. Preferentemente, el concentrado ácido tiene un pH que oscila entre aproximadamente 1,0 y menos de 3,0.

Una ventaja de la presente invención consiste en que proporciona nuevos aparatos y métodos para formular una solución basada en bicarbonato para la diálisis peritoneal.

15 Otra ventaja de la presente invención consiste en que evita la utilización de un material de barrera gaseosa caro para mantener la estabilidad de las soluciones basadas en bicarbonato. Estos materiales barrera esterilizables con vapor son caros, rara vez a prueba de defectos y no son necesarios cuando se utiliza la presente invención. Por tanto, la invención resuelve el problema de mantener la integridad física de los materiales barrera de gas durante la fabricación y almacenamiento. En consecuencia, la invención permite fabricar soluciones estériles para la diálisis peritoneal basadas
20 en bicarbonato a escala industrial a muy bajo coste y enviar un producto químicamente estable al hospital o a casa del paciente.

Todavía otra ventaja de la presente invención consiste en que asegura que la solución de bicarbonato pueda almacenarse durante largos períodos de tiempo, al mismo tiempo que convierte la barrera de gas en redundante. La solución en dos partes es estable durante más de seis meses.

Además, una ventaja de la presente invención consiste en puede obtenerse una solución basada en bicarbonato lista para su uso con un rango de pH fisiológico sin necesidad de utilizar caros materiales barrera de gas.

30 Se describen otras características y ventajas de la presente invención y se evidenciarán a partir de la descripción detallada de las realizaciones preferentes así como de las figuras.

Breve descripción de las Figuras

35 Fig. 1: muestra una bolsa de múltiples cámaras para almacenar una solución de bicarbonato en dos partes realizada conforme a la presente invención;

40 Fig. 2: ilustra gráficamente el desplazamiento del nivel de pH de las soluciones de bicarbonato ensayadas en el Experimento N° 1.

Fig. 3 y 4: ilustran gráficamente los niveles respectivos de pH de los concentrados de bicarbonato, concentrados ácidos y soluciones mezcla para los ensayos realizados en el Experimento N° 5.

45 Descripción detallada de las realizaciones preferentes

La presente invención proporciona tanto aparatos como métodos para estabilizar soluciones basadas en bicarbonato. Las soluciones se formulan y almacenan en al menos dos partes, un concentrado de un bicarbonato alcalino y un concentrado ácido. Ambas partes se alojan en dos recipientes por separado. El concentrado de bicarbonato se ajusta
50 a un pH que oscila entre aproximadamente 8,6 y 10,0. Mientras que el concentrado ácido se formula a un pH ácido, estable, para que al mezclar ambos concentrados se obtenga una solución mezcla con un pH dentro de un estrecho rango fisiológico. El concentrado ácido tiene un pH que oscila entre aproximadamente 1,0 y menos de 3,0. La solución mezcla se prepara mezclando los concentrados justo antes de su utilización.

55 Las dos partes de la solución que contiene bicarbonato de la presente invención se formulan y almacenan por separado y luego se mezclan justo antes de su utilización. Se pueden emplear diversos recipientes para alojar ambas partes de la solución que contiene bicarbonato, por ejemplo recipientes individuales (es decir, matraces o bolsas) conectados mediante medios adecuados de comunicación de fluidos. Preferentemente, se utiliza un recipiente de múltiples cámaras para alojar ambos concentrados.

60 La Fig. 1 muestra un recipiente adecuado para almacenar una solución basada en bicarbonato. El recipiente de múltiples cámaras 10 tiene una primera cámara 12 y una segunda cámara 14. El interior del recipiente está dividido por un sellado térmico 16 en el interior de las dos cámaras. El recipiente de múltiples cámaras 10 posee también un conector frangible 18 entre la primera cámara 12 y la segunda 14. Para mezclar la solución dentro de las cámaras 12 y 14, se rompe el conector frangible 18. De esta forma se inicia la transferencia del producto desde la primera cámara 12 a la segunda cámara 14. La multicámara 10 aloja al menos dos soluciones no compatibles que, después de su mezcla, resultarán en una solución de diálisis lista para el uso. En la Patente de Estados Unidos N° 5.431.496 se describe un ejemplo de recipiente de múltiples cámaras. El recipiente 10 puede fabricarse a partir de un material permeable al
65

ES 2 272 304 T3

gas como polipropileno. Como alternativa, ambos recipientes pueden estar separados por un sellado adherente que el paciente rompe antes de su uso.

Aunque el recipiente de múltiples cámaras aquí descrito esté diseñado para ser utilizado en cualquier procedimiento médico que requiera bicarbonato, la realización ilustrada en la Figura 1 se emplea convenientemente para la diálisis peritoneal y la hemofiltración. Con este fin, en una realización, la primera cámara 12 contiene un concentrado de dextrosa, mientras que la segunda cámara contiene un concentrado de bicarbonato. En una realización preferente, la primera cámara 12 incluye además cloruro de calcio, cloruro de magnesio y un ácido fisiológicamente tolerable para ajustar el pH del concentrado ácido. La segunda cámara 14 puede incluir además cloruro de sodio y lactato. En una realización, el concentrado de bicarbonato incluye también una base fisiológicamente tolerable para ajustar el pH del concentrado de bicarbonato dentro del rango deseado.

El pH del concentrado basado en bicarbonato se ajusta a mayor para obtenerse un pH que oscile entre aproximadamente 8,6 y 10,0. El pH del concentrado de bicarbonato puede ajustarse de dos maneras. El pH del concentrado basado en bicarbonato puede ajustarse químicamente a 8,6 y dejar que se ajuste posteriormente con el tiempo durante su almacenamiento. La inestabilidad inherente del concentrado aumenta de forma efectiva el pH con el tiempo y el almacenamiento debido a la pérdida de dióxido de carbono hasta que se alcance un nivel de estado estable de aproximadamente 9 a 10. El pH aumenta de forma natural durante el almacenamiento cuando la solución se aloja en un recipiente permeable al gas. Sin embargo, el ajuste inicial permite obtener un pH en un rango fisiológico (6,5-7,6) después de la mezcla. Como alternativa, el concentrado de bicarbonato alcalino se ajusta mediante la adición de una base fisiológicamente aceptable a la solución acuosa que contiene bicarbonato de sodio, aumentando el pH de la misma a aproximadamente 9,0 a 10,0.

El concentrado de bicarbonato es estable durante largos períodos de tiempo sin necesidad de utilizar un material de barrera de gas o de añadir dióxido de carbono. Los inventores han descubierto que los concentrados son estables durante más de 6 meses.

De acuerdo con la presente invención, el concentrado de bicarbonato contiene bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y lactato de sodio. En una realización, el concentrado de bicarbonato incluye también una base fisiológicamente aceptable para ajustar el pH del concentrado de bicarbonato al rango alcalino deseado. Para ajustar el pH del concentrado de bicarbonato se puede emplear cualquier base fuerte que sea fisiológicamente aceptable para el tratamiento del paciente. Entre las bases adecuadas que pueden utilizarse se incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio.

Con el fin de conseguir un pH fisiológico para la solución mezcla de bicarbonato, se formula el concentrado de dextrosa a un pH ácido estable. El pH del concentrado ácido se elige de forma que cuando se mezclan ambos concentrados se obtenga una solución mezcla con un pH en un rango fisiológico. Preferentemente, la solución mixta tiene un pH que oscila entre aproximadamente 6,5 y 7,6 a 25°C. Los inventores han determinado que cuando un concentrado ácido con un pH de aproximadamente 1,0 a menos de 3,0 se combina con el concentrado de bicarbonato se obtiene un pH fisiológico para la solución mezcla. En una realización preferente, el pH del concentrado ácido oscila entre aproximadamente 1,3 y 2,5.

El concentrado ácido contiene preferentemente dextrosa, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y un ácido fisiológicamente tolerable para ajustar su pH. Se pueden utilizar diversos ácidos inorgánicos fuertes para ajustar el concentrado ácido al pH apropiado. Ácidos adecuados que se pueden utilizar son, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, bromhídrico y yodhídrico.

El concentrado de bicarbonato y el concentrado de dextrosa se mezclan conjuntamente formando una solución lista para su uso en la diálisis peritoneal o la hemofiltración. Preferentemente, ambos concentrados se mezclan en una proporción que oscila entre 1:50 y 50:1 (volumen:volumen); en especial, ambos concentrados se mezclan en una proporción de 1:1 a 1:3 (volumen:volumen). En una realización, la solución de diálisis obtenida contiene los siguientes ingredientes en la cantidad citada: bicarbonato (5 a 45 mM); calcio (0,2 a 2,0 mM); sodio (100 a 150 mM); magnesio (0 a 1,5 mM); potasio (0 a 4,5 mM); cloruro (70 a 120 mM); lactato (0 a 60 mM); y acetato (0 a 60 mM). Las soluciones de diálisis tienen un pH fisiológicamente aceptable que oscila entre aproximadamente 6,5 y 7,6.

Conforme a la presente invención, se puede utilizar en la solución cualquier agente osmótico. La solución de diálisis peritoneal incluye un agente osmótico en una cantidad del 0,1 al 20 por ciento en peso. Preferentemente, los agentes osmóticos más adecuados son glucosa, polímeros de glucosa, almidón modificado, aminoácidos, péptidos y glicerina.

Los inventores han demostrado que eligiendo de forma apropiada los parámetros de los concentrados, la solución basada en bicarbonato en dos partes puede almacenarse durante largos períodos de tiempo y puede almacenarse en un recipiente permeable al gas. Por tanto, la invención depende del ajuste de los parámetros químicos y de los niveles de pH de los concentrados. Los ajustes se hacen, para que al ser mezclados, ambos concentrados proporcionen siempre una solución con un rango de pH fisiológico aceptable. Como ejemplo, y sin ser limitativo, se describirán ahora los ensayos experimentales realizados para demostrar la eficacia de la presente invención.

ES 2 272 304 T3

Experimento N° 1

pH del Concentrado Alcalino

- 5 Se realizó este experimento para evaluar la evolución de los niveles de pH de los concentrados de bicarbonato almacenados en recipientes permeables al gas. Cuando las soluciones basadas en bicarbonato no están protegidas por un material barrera de gas, el pH aumenta durante el almacenamiento. Con este experimento, los inventores determinaron que aunque los niveles de pH aumenten, alcanzan un valor máximo.
- 10 La Figura 2 presenta los niveles de pH con el tiempo de un concentrado de bicarbonato 50 mM almacenado en recipientes permeables al gas. Con el tiempo, se alcanza un pH máximo de aproximadamente 9-10. Del mismo modo, si se almacena un concentrado de carbonato 50 mM con un pH 11 en un recipiente permeable al gas, el pH disminuye con el tiempo hasta los mismos valores.

15 Experimento N° 2

Solución Mezcla con pH Fisiológico

- 20 Basándose en el rango situado entre el pH original y final del concentrado de bicarbonato del Experimento 1, los inventores han determinado que pueden formular concentrados ácidos estables que, cuando se mezclan con el concentrado de bicarbonato, producirán soluciones mezcla con niveles de pH fisiológicos. Este experimento demuestra que cuando se mezcla un concentrado de bicarbonato con un pH de aproximadamente 8,6-10,0 con un concentrado de dextrosa a un pH de aproximadamente 1,3-2,5 se obtiene una solución mezcla con un pH fisiológico de 6,5-7,6.
- 25 Los concentrados de bicarbonato y dextrosa y la solución mezcla ensayados tenían la composición detallada en la Tabla 1.

30 TABLA 1

Composición de las Soluciones

35

Concentrado de Dextrosa	
Dextrosa H2O	84,94 g/l
CaCl ₂ .2H ₂	0,369 g/l
MgCl ₂ .6H ₂	0,102 g/l
HCl (adj.)	21,2 mEq/l
Concentrado de Bicarbonato	
NaCl	9,51 g/l
Lactato de Na	3,36 g/l
NaHCO ₃	4,68 g/l
NaOH (adj.)	15,6 mEq/l
Solución Mezcla	
Dextrosa H2O	42,5 g/l
Calcio	1,25 mM
Magnesio	0,25 mM
Cloruro	95 mM
Sodio	132 mM
Lactato	15 mM
Bicarbonato	25 mM

65

ES 2 272 304 T3

Los concentrados se almacenaron por separado y se obtuvieron las soluciones finales ensayadas después de mezclar los concentrados en una proporción 1:1 (volumen:volumen). La Tabla 2 muestra los niveles de pH de los concentrados de bicarbonato y dextrosa así como de las soluciones finales ensayadas en este experimento.

TABLA 2

pH de la Solución Final Bicarbonato/Dextrosa

pH del concentrado de bicarbonato	8,6	8,6	8,8	8,9	9,1	9,3	9,5	10,0	10,0
pH del concentrado de dextrosa	1,7	2,5	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,3	1,5
pH de la solución mezcla final	6,5	7,6	6,6	6,7	6,8	7,1	7,4	6,5	7,6

Experimento N° 3

Solución para Uso Médico

Este experimento demuestra que cuando un concentrado de bicarbonato con un pH de aproximadamente 9,5 se mezcla con un concentrado de dextrosa con un pH de aproximadamente 1,7, no sólo se obtiene una solución mezcla con un pH fisiológico de aproximadamente 7,3, sino que la solución es adecuada para uso médico y está libre de material particulado o de precipitados de carbonato de calcio.

La composición nominal del concentrado de dextrosa y del concentrado de bicarbonato se relaciona en las Tablas 3 y 4 siguientes.

TABLA 3

Concentrado Estéril de Dextrosa

Composición	
Glucosa·H ₂ O	85,00 g/l
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,368 g/l
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,102 g/l
pH (condiciones ambientales)	1,7 *

* el pH de la solución se ajustó utilizando HCl

TABLA 4

Concentrado Estéril de Bicarbonato

Composición	
Cloruro de sodio	10,76 g/l
L-Lactato de sodio	3,36 g/l
Bicarbonato de sodio	4,20 g/l
pH (condiciones ambientales)	9,5 *

* el pH de la solución se ajustó con NaOH

Los dos concentrados se mezclaron en una proporción 1:1 (volumen: volumen) y se analizaron. Se centrifugó entonces la solución mezcla durante 5 minutos a 4.000 g para eliminar cualquier material precipitado y se volvió a analizar. Los resultados de este experimento vienen detallados en la Tabla 5 siguiente.

ES 2 272 304 T3

TABLA 5

Resultados

	Conc. de Dextrosa	Conc. de Bicarbonato	Solución Mezcla (inmediatamente después de mezclar)	Solución Mezcla (después de centrifugar)
pH (a temperatura ambiente)	1,7	9,5	7,3	7,6
Cloruro cálcico-2H ₂ O (g/l)	0,361	0	0,182	0,184
Partículas mayores de 10 μ (/ml) *	3	6	19	0
Partículas mayores de 25 μ (/ml) *	0	2	0	0

* Límite de la farmacopea: no más de 25 partículas/ml superiores a 10 μ y no más de 3 partículas/ml superiores a 25 μ

La Tabla 5 demuestra que después de centrifugar la solución mezcla se mantiene el contenido de cloruro de calcio, lo que muestra la ausencia de precipitación de calcio al mezclarla.

Experimento N° 4

Se realizó además este experimento para evaluar si se formaría un precipitado de carbonato de calcio cuando se mezclaban a una relación 1:1 las soluciones de bicarbonato y dextrosa, las cuales se ajustaron a varios niveles de pH. Los análisis realizados en este experimento incluían una inspección visual, determinación del pH, recuento instrumental de partículas, ensayo microscópico para la materia particulada según USP 23 <788>, determinación de calcio por Espectroscopia de Emisión Atómica con Plasma Acoplado Inductivamente ("ICP-AES") y un examen de la materia particulada aislada mediante microscopía electrónica de exploración con espectrometría de energía dispersiva de rayos X ("SEM/EDXS").

Soluciones de Ensayo

Se prepararon las siguientes soluciones de ensayo:

Solución A (Concentrado de Bicarbonato pH 9,5) - 9,5 g/l de cloruro de sodio, 3,36 g/l de lactato de sodio (o 5,6 g/l al 60% de pureza), 4,68 g/l de bicarbonato de sodio, pH ajustado con NaOH 1N a 9,5.

Solución B (Concentrado de Dextrosa pH 1,6-1,7) - 84,9 g/l de dextrosa hidratada (ó 77,2 g/l de anhidra), 0,368 g/l de dihidrato de cloruro cálcico, 0,102 g/l de hexahidrato de Cloruro magnésico, pH ajustado con HCl a aproximadamente 1,65.

Solución C (Concentrado de Dextrosa pH 5,5-6,0) - 84,9 g/l de dextrosa hidratada (ó 77,2 g/l de anhidra), 0,368 g/l de dihidrato de cloruro cálcico, 0,102 g/l de hexahidrato de cloruro magnésico.

Solución D (Concentrado de Carbonato pH 11,0) - 9,5 g/l de cloruro de sodio, 3,36 g/l de lactato de sodio (ó 5,6 g/l al 60% de pureza), 5,83 g/l de carbonato de sodio.

Para cada una de las soluciones de ensayo se llevó el volumen de los reactivos mezclados a 2 litros con agua nanopura en un matraz volumétrico. A continuación se tomó una medida final de pH, el cual se identifica para cada solución, y la solución resultante se recirculó a través de un filtro de retención calculada de 0,40 micras antes de cualquier mezcla o análisis.

Artículos del Ensayo

Se prepararon los artículos de ensayo combinando volúmenes de 100 ml de las soluciones de ensayo juntas en un recipiente de vidrio. Se añadió primero la solución de dextrosa a un recipiente de vidrio, luego la solución de bicarbonato. Entonces se mezclaron las soluciones 20 veces para garantizar una mezcla completa. Se mantuvieron las mezclas de ensayo bajo condiciones ambientales y todas las pruebas se realizaron el mismo día que la mezcla. La Tabla 6 a continuación muestra los distintos artículos ensayados.

ES 2 272 304 T3

TABLA 6

Artículo Ensayo	Bicarbonato o Carbonato	Conc. de Dextrosa
AB	pH 9,5 (A)	pH ~ 1,65 (B)
AC	pH 9,5 (A)	pH 5,5-6,0 (C)
CD	pH 11,0 (D)	pH 5,5-6,0 (C)

Análisis de las Soluciones de Ensayo y los Artículos de Ensayo

Se realizaron diversas pruebas en cada solución y artículo de ensayo. De forma específica, cada solución y cada artículo de ensayo se analizó por inspección visual, determinación de pH, recuento instrumental de partículas, ensayo microscópico por USP para materia particulada, determinación de calcio por ICP-AES y examen de materia particulada aislada por SEM/EDXS. Los artículos de ensayo se evaluaron antes y después de la filtración a través de un filtro de policarbonato de 0,45 micras. Los resultados de los análisis realizados en las soluciones y artículos de ensayo se muestran en la Tabla 7 siguiente.

TABLA 7

ID Muestra	pH	Inspección visual de precipitado cristalino	Análisis Microscópico USP (partículas/ml)		Recuento Instrumental de Partículas (partículas/ml)		Conc. calcio (g/l)	Presencia de Carbonato Cálcico SEM/EDXS
			≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm		
Límites USP		Ausente	12	2	25	3		
Sol. Ens. A	9,5	Ausente	0,4	0,0	0,7	0,1	0,001	Negativa
Sol. Ens. B	1,6	Ausente	0,0	0,0	0,2	0,0	0,356	Negativa
Sol. Ens. C	5,7	Ausente	0,3	0,0	0,3	0,0	0,351	Negativa
Sol. Ens. D	11,0	Ausente	0,3	0,0	0,3	0,1	0,001	Negativa
AB Mezcla, Prefiltración	7,1	Ausente	0,1	0,0	6,5	0,5	0,167	Negativa
AB Mezcla, Postfiltración	7,5	Ausente	0,0	0,0	4,4	0,4	0,177	Negativa
AC Mezcla, Prefiltración	9,5	Pequeñas partículas blancas	TNTC	TNTC ¹	800,3	27,0	0,132	Positiva
AC Mezcla, Postfiltración	9,5	Ausente	TNTC	TNTC	1.230,7	0,0	0,094	Positiva
CD Mezcla, Prefiltración	10,6	Pequeñas partículas blancas	TNTC	TNTC	209,2	5,1	0,119	Positiva
CD Mezcla, Postfiltración	10,5	Pequeñas partículas blancas	2,1	0,4	833,8	7,5	0,087	Positiva

TNTC¹: Demasiado numerosas para poder contarlas

ES 2 272 304 T3

Estos resultados demuestran la ausencia de formación de un precipitado de carbonato de calcio para el artículo de ensayo (AB mezcla) elaborado de acuerdo con la presente invención. Los resultados de la inspección visual indican que no se detectó ningún precipitado cristalino. Los resultados de la enumeración de partículas tanto para la evaluación microscópica como para el recuento instrumental de partículas estaban muy por debajo de los límites. Los resultados del análisis ICP-AES muestran que la concentración de calcio en la solución mezcla se encontraba a la mitad de la concentración en el concentrado de dextrosa, tanto antes como después de la filtración. Dada la mezcla al 1:1, esto indica que no precipitó nada de calcio. Además, el artículo de ensayo se filtró en filtros de policarbonato y el examen de los filtros en busca de carbonato de calcio por SEM/EDXS fue también negativo. Así, basándose en los ensayos realizados, no se detectó carbonato de calcio alguno en el artículo de ensayo elaborado conforme a la presente invención, el cual se obtuvo mezclando un concentrado de bicarbonato a pH aproximadamente 9,5 y un concentrado de dextrosa que contenía calcio y magnesio a pH aproximadamente 1,65.

Por el contrario, precipitó carbonato de calcio en los artículos de ensayo comparativos, a saber AC y DC. En estos artículos de ensayo, se mezcló una solución de bicarbonato ajustada a pH 9,5 (artículo AC) o una solución de carbonato con pH 11,0 (artículo DC) con un concentrado de dextrosa que tenía un pH de 5,5 a 6,0. Todos los resultados de la recuento de partículas para ambos artículos de ensayo se encontraban por encima de los límites aceptables y se identificó un precipitado de carbonato de calcio.

Experimento N° 5

Almacenamiento a Largo Plazo

Este experimento demuestra que cuando se almacenan un concentrado de dextrosa y bicarbonato realizado de acuerdo con la presente invención durante 6 meses se obtiene una solución mezcla con un pH en el rango fisiológico de 6,5-7,6 durante todo el período estudiado.

Realización 1

Se preparó un concentrado basado en bicarbonato con un pH 8,6. Se dejó que el pH se ajustara posteriormente con el tiempo durante el almacenamiento. Sin embargo, un ajuste inicial permite obtener un pH en un rango fisiológico (6,5-7,6) después de la mezcla.

El recipiente se presentaba como una bolsa de dos cámaras con un sellado de adherencia separando las cámaras. El pH de las soluciones que contenían bicarbonato y dextrosa se combinaron con el fin de obtener un pH fisiológico después de la mezcla (relación en volumen 1:1). Los concentrados estériles de dextrosa y bicarbonato ensayados tenían las composiciones y los ajustes de pH detallados en las Tablas 8 y 9 respectivamente.

TABLA 8

Concentrado Estéril de Dextrosa

Composición	
Glucosa·H ₂ O	85,00 g/l
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,368 g/l
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,102 g/l
pH condiciones ambientales	2,0 *

*Se ajustó el pH de la solución con HCl

TABLA 9

Concentrado Estéril de Bicarbonato

Composición	
Cloruro de sodio	10,76 g/l
L-Lactato de sodio	3,36 g/l
Bicarbonato de sodio	4,20 g/l
pH ajustado a (condiciones ambientales)	8,6

ES 2 272 304 T3

Los recipientes estériles se almacenaron bajo condiciones controladas a 25°C y humedad relativa del 60% a 40°C. Se evaluaron periódicamente los concentrados de bicarbonato y dextrosa. También se evaluó la solución mezcla obtenida por mezcla manual de volúmenes iguales de la solución de dextrosa y bicarbonato (relación 1:1). Se obtuvieron los siguientes datos después del almacenamiento de los recipientes durante seis meses. La Tabla 10 muestra los pHs respectivos en el tiempo definido de almacenamiento. Igualmente, la Figura 3 presenta los niveles de pH de las distintas alternativas durante 6 meses de almacenamiento a 25°C.

TABLA 10

Período (mes)	Bicarbonato	Solución Mezcla	Dextrosa
0	8,6	7,1	2,0
1	8,7	7,1	2,0
3	8,9	7,3	2,0
6	9,1	7,3	2,0

Tal como se esperaba, el pH del concentrado de bicarbonato en la Realización N° 1 varía con el tiempo y el almacenamiento.

Después de la mezcla de los concentrados de bicarbonato de la Realización 1 con el concentrado de dextrosa correspondiente se obtiene un pH fisiológico durante todo el período estudiado.

Realización 2

Se ajustó el pH del concentrado de bicarbonato a aproximadamente 9,5 por adición de hidróxido de sodio. Después de la mezcla con la solución de dextrosa acidificada durante todo el período del estudio de 6 meses se obtuvo una solución mezcla con un pH fisiológico.

El recipiente se presentaba como una bolsa de dos cámaras con sellado de adherencia separando las cámaras. Se combinó el pH de las soluciones que contenían bicarbonato y dextrosa con el fin de obtener un pH fisiológico después de la mezcla (relación en volumen 1:1). Los concentrados estériles de dextrosa y bicarbonato ensayados tenían las composiciones y los ajustes de pH detallados respectivamente en las Tablas 11 y 12.

TABLA 11

Concentrado Estéril de Dextrosa

Composición	
Glucosa·H ₂ O	85,00 g/l
CaCl ₂ ·2H ₂ O	0,368 g/l
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,102 g/l
pH condiciones ambientales	1,7 *

* Se ajustó el pH de la solución con HCl

TABLA 12

Concentrado Estéril de Bicarbonato

Composición	
Cloruro de sodio	10,76 g/l
L-Lactato de sodio	3,36 g/l
Bicarbonato de sodio	4,20 g/l
pH (condiciones ambientales)	9,5*

* Se ajustó el pH de la solución con NaOH

ES 2 272 304 T3

Los recipientes estériles ensayados se almacenaron bajo condiciones controladas a 25°C y humedad relativa del 60% a 40°C. Se evaluaron periódicamente los concentrados de bicarbonato y dextrosa. También se evaluó la solución mezcla obtenida por mezcla manual de volúmenes iguales de la solución de dextrosa y bicarbonato (relación 1:1). La Tabla 13 muestra los niveles respectivos de pH para la Realización 2 en el tiempo definido de almacenamiento.

TABLA 13

Período (mes)	Bicarbonato	Solución Mixta	Dextrosa
0	9,5	7,3	1,7
1	9,5	7,4	1,7
3	9,5	7,4	1,7
6	9,5	7,2	1,7

La Figura 4 muestra que el pH del concentrado de bicarbonato de la Realización N° 2 se mantiene a 9,5 después de la esterilización y después de 6 meses de almacenamiento. Después de mezclar los concentrados de bicarbonato de la alternativa 2 con el concentrado de dextrosa correspondiente se alcanza un pH fisiológico.

En particular, los resultados demuestran la factibilidad de fabricar y almacenar la solución basada en bicarbonato de la presente invención en un material plástico. La solución basada en bicarbonato puede prepararse en un material plástico sin barrera de gas de dióxido de carbono siempre que se ajusten adecuadamente los concentrados (niveles de pH, niveles de ingredientes).

Se han proporcionado anteriormente ejemplos de formulaciones adecuadas para soluciones para la diálisis peritoneal. Como ejemplo no limitativo se presentan las siguientes formulaciones para fluidos de sustitución en terapias de perfusión renal.

Componente	Formulación 1	Formulación 2
Compartimento 1		
Ca ⁺⁺	3 mmol/l	3 mmol/l
Mg ⁺⁺	1 mmol/l	1 mmol/l
Cl ⁻	8 mmol/l	8 mmol/l
Glucosa (g/l)	2 g/l	0
Compartimento 2		
Na ⁺	280 mmol/l	280 mmol/l
K ⁺	0	4 mmol/l
Cl ⁻	230 mmol/l	204 mmol/l
HCO ₃ ⁻	50 mmol/l	80 mmol/l
Solución mezcla (1:1)		
Na ⁺	140 mmol/l	140 mmol/l
K ⁺	0	2 mmol/l
Ca ⁺⁺	1,5 mmol/l	1,5 mmol/l
Mg ⁺⁺	0,5 mmol/l	0,5 mmol/l
Cl ⁻	119 mmol/l	106 mmol/l
HCO ₃ ⁻	25 mmol/l	40 mmol/l
Glucosa (g/l)	1 g/l	0

ES 2 272 304 T3

En resumen, en base a los resultados anteriores, los inventores concluyen que se puede preparar una solución basada en bicarbonato en un material plástico sin barrera de gas de CO₂ siempre que se ajusten adecuadamente los concentrados (niveles de pH y niveles de ingredientes).

- 5 Se debe entender que para los especialistas en la materia serán evidentes diversos cambios y modificaciones a las realizaciones preferentes descritas aquí. Estos cambios y modificaciones pueden realizarse sin apartarse del alcance de la presente invención y sin reducir las ventajas que la acompañan. Por tanto, se pretende que estos cambios y modificaciones estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 272 304 T3

REIVINDICACIONES

1. Solución en dos partes que contiene bicarbonato comprendiendo dicha solución:

una primera parte alojada en un primer recipiente, incluyendo la primera parte un concentrado de bicarbonato alcalino cuyo pH oscila entre 8,6 y 10,0;

una segunda parte alojada en un segundo recipiente, incluyendo la segunda parte un concentrado ácido cuyo pH oscila entre 1,0 y menos de 3,0, siendo el pH del concentrado ácido efectivo para obtener, cuando se mezclan conjuntamente la primera y segunda partes, una solución mezcla cuyo pH oscila entre 6,5 y 7,6.

2. Solución según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el primer recipiente es una primera cámara de un recipiente de múltiples cámaras y el segundo recipiente es una segunda cámara del recipiente de múltiples cámaras.

3. Solución según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la solución mezcla comprende:

de 5 a 45 mM de bicarbonato; y

de 0,2 a 2,0 mM de calcio.

4. Solución según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la solución mezcla comprende:

bicarbonato	5 a 45 mM;
calcio	0,2 a 2,0 mM;
sodio	100 a 150 mM;
magnesio	0 a 1,5 mM;
potasio	0 a 4,5 mM;
cloruro	70 a 120 mM;
lactato	0 a 60 mM; y
acetato	0 a 60 mM.

5. Solución según la reivindicación 1, que comprende además un agente osmótico seleccionado de entre el grupo formado por glucosa, polímeros de glucosa, almidón modificado, aminoácidos, péptidos y glicerina.

6. Solución según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el primero y el segundo recipientes están fabricados con material permeable al gas.

7. Solución según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el concentrado ácido tiene un pH que oscila entre 1,3 y 2,5.

8. Recipiente de cámaras múltiples para almacenar una solución de bicarbonato, comprendiendo el recipiente:

una primera cámara que aloja un concentrado de bicarbonato alcalino, teniendo el concentrado de bicarbonato alcalino un pH que oscila entre 8,6 y 10,0; y

una segunda cámara que aloja un concentrado ácido, teniendo el concentrado ácido un pH que oscila entre 1,0 y menos de 3,0.

9. Recipiente de cámaras múltiples según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el concentrado ácido tiene un pH efectivo para obtener, cuando el concentrado de bicarbonato alcalino se mezcla con el concentrado ácido, una solución mezcla con un pH que oscila entre 6,5 y 7,6.

10. Recipiente de cámaras múltiples según la reivindicación 8, **caracterizado** porque cada una de las cámaras está fabricada de un material permeable al gas.

11. Recipiente de cámaras múltiples según la reivindicación 8, **caracterizado** porque la solución de bicarbonato alcalino comprende cloruro de sodio, lactato de sodio y bicarbonato de sodio.

12. Recipiente de cámaras múltiples según la reivindicación 8, **caracterizado** porque el concentrado ácido comprende glucosa, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y un ácido.

13. Recipiente de cámaras múltiples según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, **caracterizado** porque el concentrado ácido tiene un pH que oscila entre 1,3 y 2,5.

ES 2 272 304 T3

14. Método para estabilizar soluciones de bicarbonato, comprendiendo el método los pasos de:

alojar un concentrado de bicarbonato alcalino en el primer recipiente;

5 ajustar el pH del concentrado de bicarbonato alcalino a un rango de 8,6 a 10,0;

alojar un concentrado ácido en el segundo recipiente; y

10 ajustar el concentrado ácido a un pH que oscila entre 1,0 y menos de 3,0.

15 15. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el paso de ajustar el concentrado ácido se define además ajustando el concentrado ácido a un pH efectivo para obtener, cuando se mezcla el concentrado de bicarbonato alcalino con el concentrado ácido, una solución mezcla con un pH que oscila entre 6,5 y 7,6.

16 16. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el primer recipiente es una primera cámara de un recipiente de múltiples cámaras y el segundo recipiente es una segunda cámara del recipiente de múltiples cámaras.

17 17. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el primero y el segundo recipientes están fabricados a partir de un material permeable al gas.

18 18. Método según la reivindicación 14, que comprende además el paso de esterilizar con vapor el primero y el segundo recipientes.

19 19. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque la solución de bicarbonato alcalino comprende cloruro de sodio, lactato de sodio y bicarbonato de sodio.

20 20. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el concentrado ácido comprende glucosa, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y un ácido.

21 21. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el paso de ajustar el pH del concentrado de bicarbonato comprende además la adición al concentrado de bicarbonato de una base fisiológicamente aceptable que tiene un pH original de 8,0-8,4 para incrementar el pH del mismo a un pH que oscila entre 8,6 y 10.

22 22. Método según la reivindicación 14, **caracterizado** porque el paso de ajustar el pH del concentrado ácido comprende además la adición al concentrado ácido de un ácido fisiológicamente aceptable que tiene un pH original de 4,0-7,0 para reducir el pH del concentrado ácido al pH que oscila entre 1,0 y 3,0.

23 23. Método según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, **caracterizado** porque el concentrado ácido se ajusta a un pH que oscila entre 1,3 y 2,5.

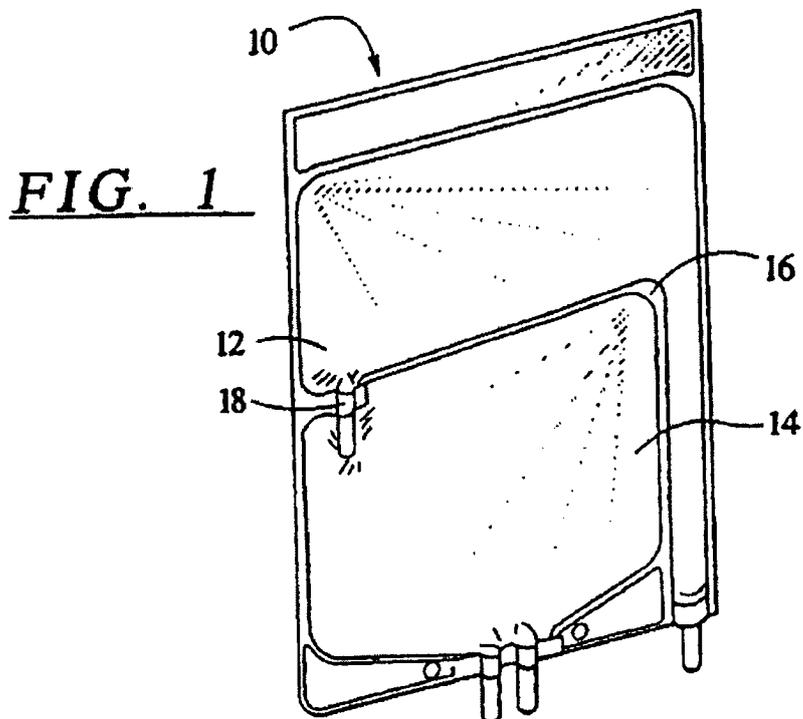


FIG. 2

Desplazamiento de pH de los concentrados alcalinos

