

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 369**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/28** (2006.01)

**A61K 33/14** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2002 E 10075490 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **18.05.2011 EP 2322236**

54 Título: **Soluciones basadas en bicarbonato para terapias de diálisis**

30 Prioridad:

**11.01.2002 US 44234**

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

**12.02.2013**

73 Titular/es:

**BAXTER INTERNATIONAL INC (100.0%)  
One Baxter Parkway  
Deerfield, IL 60015, US**

72 Inventor/es:

**ELISABETTINI, PAOLA;  
MENEGUERRE, JEAN-PAUL;  
COLAS, JEROME;  
RENAUX, CHRISTIAN;  
DIVINO, JOSE;  
FAICT, DIRK y  
WILMET, ISABELLE**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 395 369 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**

Soluciones basadas en bicarbonato para terapias de diálisis

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

5 En general, la presente invención se refiere a tratamientos médicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a soluciones basadas en bicarbonato para su uso durante las terapias de diálisis, tales como las terapias continuas de reemplazo renal.

10 Son conocidos diversos tratamientos médicos que se utilizan para tratar a pacientes en estado crítico por insuficiencia renal aguda (IRA), típicamente asociada al síndrome de fallo multiorgánico en las unidades de cuidados intensivos. Por ejemplo, con frecuencia para tratar la IRA se utilizan terapias de diálisis tradicionales como hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Sin embargo, dado que, como es sabido, las terapias de diálisis tradicionales tienen un uso limitado en cuanto al tratamiento de pacientes en estado crítico por IRA, ha aumentado la aplicación de terapias continuas de reemplazo renal en comparación con aquellas terapias tradicionales, en particular en las unidades de cuidado intensivo. A este respecto se a las TCRR se les reconoce una serie de posibles ventajas frente a las terapias de diálisis tradicionales.

15 Una de las principales ventajas es su potencial para evitar de forma eficaz, o al menos para minimizar, la inestabilidad cardiovascular. A este respecto, en general las TCRR son terapias lentas y continuas que no incluyen cambios rápidos de volumen sanguíneo y de la concentración de electrolitos por eliminación de productos metabólicos de la sangre en comparación con las formas tradicionales de terapias de diálisis tales como la hemodiálisis. Ejemplos de terapias continuas de reemplazo renal incluyen hemofiltración arterio-venosa continua, hemodiafiltración arterio-venosa continua, hemofiltración veno-venosa continua, hemodiafiltración veno-venosa continua, ultrafiltración lenta continua y hemodiálisis intermitente periódica por ultrafiltración continua.

20 En general, la TCRR es una técnica de purificación sanguínea convectiva que utiliza la presión sanguínea como fuente principal de impulsión en la ultrafiltración. Durante la terapia TCRR, habitualmente la sangre fluye a través de un hemofiltro de modo que un gradiente de presión transmembrana entre el compartimento sanguíneo y el compartimento de ultrafiltrado hace que el agua del plasma se filtre a través de una membrana altamente permeable. Cuando el agua atraviesa la membrana, es capaz de transportar moléculas pequeñas y grandes a través de dicha membrana y purificar así la sangre.

25 Durante la terapia continua de reemplazo renal también se elimina el exceso de agua en plasma. Para mantener el equilibrio hídrico en el cuerpo del paciente, el fluido debe sustituirse continuamente por una solución electrolítica equilibrada (fluido de reemplazo o sustitución). El fluido de sustitución se puede introducir por infusión intravenosa en la línea sanguínea arterial que conduce al hemofiltro (pre-dilución) o en la línea sanguínea venosa que sale del hemofiltro (post-dilución).

30 Típicamente, los fluidos de reemplazo comerciales son soluciones basadas en lactato. Sin embargo, en pacientes con fallo multiorgánico, asociado típicamente a la IRA, se prefiere el tampón fisiológico bicarbonato al lactato. A este respecto, la conversión metabólica del lactato a bicarbonato no es necesaria antes de la acción metabólica, eliminando así efectos no deseables debidos al proceso de conversión lactato a bicarbonato.

35 Además, es una práctica común entre los médicos de cuidados intensivos preparar manualmente las soluciones tamponadas con bicarbonato de forma improvisada. Esto se lleva a cabo típicamente añadiendo la solución de bicarbonato preparada a una solución estéril ya existente, generando la solución basada en bicarbonato antes de su administración al paciente. Por ejemplo, es conocido el procedimiento de añadir bicarbonato a una solución concentrada de electrolito ácido que está en contacto directo con el tubo de administración conectado al paciente antes de la administración de la misma. Otra práctica común es inyectar manualmente otros electrolitos, tales como cloruro de potasio, directamente y por separado en la solución basada en bicarbonato antes de la administración.

40 Sin embargo, la manipulación física debida a la preparación inicial de la solución de bicarbonato, la adición subsiguiente de ésta a otra solución y la inyección manual de otros componentes para generar la solución resultante basada en bicarbonato antes de la administración puede resultar demasiado tediosa y requerir demasiado tiempo como para hacer frente a la naturaleza urgente de la respuesta ante una IRA en una unidad de cuidados intensivos. Esta práctica también provoca forzosamente que el bicarbonato se degrade en el gas dióxido de carbono volátil, pudiendo entonces un ion carbonato reaccionar con los iones calcio y magnesio en solución formando precipitados no deseables, impidiendo así la adecuada administración. Además, el potencial de contaminación bacteriológica de la solución basada en bicarbonato es alto a no ser que, durante su preparación, se sigan unas estrictas técnicas de asepsia.

45 Por consiguiente, existe la necesidad de disponer de mejores soluciones basadas en bicarbonato que se puedan administrar eficazmente durante la terapia continua de reemplazo renal para tratar la IRA, en particular en caso de pacientes en estado crítico en una unidad de cuidados intensivos.

55

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una solución de diálisis en dos partes y un método para su obtención de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 10.

- 5 La presente invención proporciona soluciones que contienen bicarbonato mejoradas y que se pueden administrar eficazmente durante una terapia de diálisis, por ejemplo una terapia continua de reemplazo renal. La solución que contiene bicarbonato de la presente invención incluye al menos dos componentes independientes, incluyendo un concentrado de bicarbonato y un concentrado de electrolito, que se pueden mezclar fácilmente y de forma estéril para formar una formulación lista para el uso y la administración a un paciente, en particular tal como se utiliza para tratar la insuficiencia renal aguda asociada a pacientes en estado crítico en una unidad de cuidados intensivos.
- 10 En una realización se proporciona una solución de diálisis en dos partes. La solución de diálisis en dos partes incluye al menos un primer componente y un segundo componente. El primer componente incluye al menos un concentrado de bicarbonato y el segundo componente incluye al menos un concentrado de electrolito. Los componentes primero y segundo pueden incluir otros constituyentes diversos adecuados para asegurar que ambos componentes se puedan mezclar fácilmente y de forma estéril para producir formulaciones listas para el uso.
- 15 Por ejemplo, en una realización, tanto el primer como el segundo componente incluyen cantidades fisiológicamente aceptables de sodio, por ejemplo una cantidad de 160 mmol/l o menos. En una realización, tanto el primer como el segundo componente incluyen cantidades fisiológicamente aceptables de potasio, por ejemplo una cantidad entre aproximadamente 0,1 mmol/l y aproximadamente 5 mmol/l. Alternativamente, el primer componente que contiene el concentrado de bicarbonato no incluye potasio, mientras que el segundo componente incluye potasio.
- 20 Las formulaciones listas para el uso de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos adecuados. En una realización, el primer y el segundo componente se guardan por separado entre sí, por ejemplo en las cámaras independientes y conectadas hidráulicamente de un recipiente multicámara, hasta que se mezclan para formar una solución mixta. A este respecto, la formulación lista para el uso se puede preparar dentro del recipiente mezclando sus dos componentes en el interior de una cámara del mismo. Esto puede eliminar de forma efectiva la necesidad de inyectar manualmente todos o al menos parte de los componentes en el recipiente con el fin de formar la solución mixta,
- 25 lo que asegura una preparación fácil de la formulación lista para el uso bajo condiciones estériles.
- Además, el recipiente se puede configurar de modo que uno de los componentes pueda entrar en comunicación directa fluida con el paciente antes de la mezcla, mientras que el otro componente no puede hacerlo. Esto puede aumentar el nivel de seguridad en cuanto a la preparación y la administración de la formulación lista para el uso de la presente
- 30 invención, ya que el componente que no puede entrar en comunicación directa fluida con el paciente no se puede suministrar físicamente al mismo a no ser que se mezcle primero con el otro componente. A este respecto, cuando el componente que no entra en comunicación directa fluida con el paciente tuviera una concentración no deseable de constituyentes, por ejemplo de potasio, sodio o similares, esta configuración aseguraría forzosamente que el nivel no deseable de constituyentes no pueda ser suministrado o administrado al paciente.
- 35 La presente invención describe un método de proporcionar una hemofiltración. El método incluye los pasos de proporcionar un primer componente y un segundo componente tal como se han descrito más arriba, mezclar el primer y el segundo componente para formar una solución mixta y utilizar la solución mixta durante la hemofiltración.
- En una realización, la solución mixta se utiliza como dializado. Alternativamente, en una realización, la solución mixta se administra como una solución de infusión durante la terapia continua de reemplazo renal.
- 40 Una ventaja de la presente invención consiste en que proporciona soluciones basadas en bicarbonato mejoradas.
- Otra ventaja de la presente invención consiste en que proporciona soluciones que contienen bicarbonato mejoradas que incluyen una serie de componentes, como un concentrado de electrolito y un concentrado de bicarbonato, que se pueden mezclar fácilmente y de forma estéril para producir una formulación lista para el uso adecuada para ser administrada a un paciente durante una terapia médica, incluyendo terapias de diálisis.
- 45 Otra ventaja más de la presente invención consiste en que proporciona sistemas y métodos mejorados para suministrar soluciones basadas en bicarbonato a pacientes durante una terapia de diálisis.
- Otra ventaja de la presente invención consiste en que proporciona tratamientos médicos en los que se emplean soluciones basadas en bicarbonato mejoradas para tratar, por ejemplo, la insuficiencia renal aguda durante la terapia continua de reemplazo renal.
- 50 Otra ventaja de la presente invención consiste en que proporciona soluciones que contienen bicarbonato en dos partes que se pueden formar fácilmente y de modo estéril para facilitar su uso durante una terapia médica, en particular una terapia de cuidados intensivos.
- Otra ventaja de la presente invención consiste en que proporciona un recipiente multicámara que aloja concentrados de bicarbonato y electrolito por separado, de modo que se pueden preparar formulaciones basadas en bicarbonato listas

para el uso mezclando los concentrados de bicarbonato y electrolito en el recipiente multicámara, con lo que se elimina de forma efectiva la necesidad de añadir uno o más componentes, como cloruro de potasio, a la formulación basada en bicarbonato por inyección manual.

5 Otras características y ventajas de la presente invención se describen y evidencian en la siguiente descripción detallada de la invención y las figuras.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Fig. 1 ilustra una bolsa multicámara para almacenar una solución que contiene bicarbonato preparada de acuerdo con la presente invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona soluciones basadas en bicarbonato mejoradas que se pueden administrar eficazmente a un paciente durante una terapia médica, en particular una terapia de diálisis. La solución que contiene bicarbonato de la presente invención incluye al menos dos componentes independientes, incluyendo un concentrado de bicarbonato y un concentrado de electrolito, que se pueden mezclar fácilmente y de modo estéril para generar una formulación lista para el uso con el fin de administrarla a un paciente. La solución basada en bicarbonato se puede utilizar eficazmente en una serie de aplicaciones médicas diversas, incluyendo por ejemplo la terapia de diálisis.

Con respecto a la terapia de diálisis, la presente invención se puede utilizar en diversas terapias de diálisis diferentes para tratar la insuficiencia renal. El concepto "terapia de diálisis" o conceptos similares tal como se utilizan en el texto incluyen y abarcan todas y cada una de las formas terapéuticas que utilizan la sangre del paciente para eliminar desechos, toxinas y agua en exceso del paciente. Estas terapias, por ejemplo hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración, incluyen tanto terapias intermitentes como terapias continuas utilizadas para la terapia continua de reemplazo renal (TCRR). Las terapias continuas incluyen, por ejemplo, ultrafiltración lenta continua (ULC), hemofiltración veno-venosa continua (HVVC), hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC), hemodiafiltración veno-venosa continua (HDFVVC), hemofiltración arterio-venosa continua (HAVC), hemodiálisis arterio-venosa continua (HDAVC), hemodiafiltración arterio-venosa continua (HDFAVC), hemodiálisis intermitente periódica por ultrafiltración continua o similares. Además, aunque en una realización la presente invención se puede utilizar en métodos que proporcionan una terapia de diálisis en pacientes con insuficiencia o enfermedad renal crónica, se ha de entender que la presente invención se puede utilizar en casos de diálisis aguda, por ejemplo en un servicio de urgencias. Por último, como apreciarán los expertos en la materia, las formas de terapia intermitente (es decir, hemofiltración, hemodiálisis y hemodiafiltración) se pueden utilizar en el centro de salud, en la autoasistencia/asistencia limitada y en unidades domésticas.

En una realización, la solución basada en bicarbonato se puede utilizar como un dializado durante cualquier terapia de diálisis adecuada. En una realización, las soluciones de la presente invención se pueden administrar o suministrar por infusión a un paciente como solución de reemplazo, solución de infusión o similar durante una terapia de diálisis, en particular durante una terapia continua de reemplazo renal. Tal como se ha descrito más arriba, las soluciones de reemplazo, las soluciones de infusión o similares se deben suministrar necesariamente de forma continua al paciente en sustitución de la cantidad en exceso de agua de plasma que se elimina típicamente durante la terapia continua de reemplazo renal. A este respecto, se puede mantener eficazmente el equilibrio hídrico apropiado en el cuerpo del paciente.

En una realización, la solución basada en bicarbonato incluye sodio ( $\text{Na}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), magnesio ( $\text{Mg}^{++}$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), lactato ( $\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-$ ), glucosa o dextrosa anhidra, glucosa o dextrosa acuosa, constituyentes similares y combinaciones de los mismos. La solución de diálisis en dos partes de la invención no incluye acetato ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ). La solución puede incluir cualquier cantidad adecuada y fisiológicamente aceptable de los constituyentes. Tal como se utiliza aquí, el concepto "fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier cantidad adecuada de uno o más constituyentes de la solución basada en bicarbonato de la presente invención (por ejemplo potasio, sodio o similares) que pueda ser administrada a un paciente de forma segura, aceptable y/o tolerable.

En una realización, la solución incluye entre aproximadamente 100 mmol/l y aproximadamente 160 mmol/l de sodio, preferentemente entre aproximadamente 130 mmol/l y aproximadamente 150 mmol/l de sodio; entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 2,0 mmol/l de calcio, preferentemente entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 1,75 mmol/l de calcio, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 0,2 mmol/l y aproximadamente 2,0 mmol/l de calcio; entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 1,5 mmol/l de magnesio, preferentemente entre aproximadamente 0,25 mmol/l y aproximadamente 0,75 mmol/l de magnesio; entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 5 mmol/l de potasio, preferentemente entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 4 mmol/l de potasio; entre aproximadamente 20 mmol/l y aproximadamente 45 mmol/l de bicarbonato, preferentemente entre aproximadamente 25 mmol/l y aproximadamente 35 mmol/l de bicarbonato; entre aproximadamente 70 mmol/l y aproximadamente 130 mmol/l de cloruro, preferentemente entre aproximadamente 70 mmol/l y aproximadamente 120 mmol/l de cloruro, de forma especialmente preferente entre aproximadamente 91 mmol/l y aproximadamente 128 mmol/l de cloruro; entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 45 mmol/l de lactato, preferentemente entre aproximadamente 0 mmol/l y aproximadamente 35 mmol/l de lactato; 0 mmol/l de acetato; entre

aproximadamente 0 g/l y aproximadamente 2,5 g/l de glucosa, preferentemente entre aproximadamente 0 g/l y aproximadamente 2,0 g/l de glucosa; o combinaciones de éstos. Los solicitantes han comprobado que las soluciones basadas en bicarbonato de la presente invención son estables durante un período de más de seis meses con un pH fisiológicamente aceptable que oscila entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 8,0 a 25°C, preferentemente con un pH que oscila entre aproximadamente 7,1 y aproximadamente 7,4.

Tal como se ha descrito anteriormente, la solución basada en bicarbonato de la presente invención incluye una serie de constituyentes o componentes que se guardan por separado, de modo que los componentes se pueden mezclar fácilmente y de modo estéril para generar la solución basada en bicarbonato resultante. Los solicitantes han descubierto que la solución basada en bicarbonato de la presente invención elimina la necesidad de una manipulación excesiva de uno o más de sus componentes antes de mezclarlos, a diferencia de las soluciones convencionales, que forzosamente requieren que el médico u otro profesional sanitario inyecte manualmente uno o más componentes, como bicarbonato, cloruro de potasio y similares, durante la formulación de la solución de bicarbonato.

A este respecto, las formulaciones basadas en bicarbonato listas para el uso de la presente invención pueden reducir el tiempo y el esfuerzo necesarios para la preparación y administración de las formulaciones de la presente invención en comparación con las formulaciones de bicarbonato convencionales. Las formulaciones listas para el uso de la presente invención también pueden eliminar eficazmente, o al menos minimizar en gran medida, el potencial de propagación de contaminación biológica durante la preparación, la administración y/o el uso en general de las mismas. Estos atributos de las formulaciones basadas en bicarbonato de la presente invención son deseables para las terapias médicas, en particular en la unidad de cuidados intensivos.

Se ha de entender que los componentes de la solución pueden estar alojados o contenidos de cualquier modo adecuado que permita una preparación y administración eficaz de las soluciones basadas en bicarbonato de la presente invención. En una realización, la presente invención incluye una solución que contiene bicarbonato en dos partes, donde cada parte o componente se formula y guarda por separado y después ambas se mezclan justo antes de su uso. Para alojar la solución que contiene bicarbonato en dos partes se pueden utilizar diversos recipientes, por ejemplo recipientes independientes (es decir, matraces o bolsas) que están conectados mediante un mecanismo de comunicación de fluido adecuado. En una realización se puede utilizar un recipiente o bolsa multicámara para alojar los componentes individuales de la solución.

La Figura 1 ilustra un recipiente adecuado para almacenar, formular y administrar una solución basada en bicarbonato de la presente invención. La bolsa multicámara 10 tiene una primera cámara 12 y una segunda cámara 14. El interior del recipiente está dividido en dos cámaras mediante un sello térmico 16. Se ha de entender que el recipiente puede estar dividido en cámaras separadas mediante cualquier sello adecuado. En una realización, el recipiente puede estar dividido en cámaras independientes, por ejemplo en dos cámaras, mediante un sello separable. El recipiente multicámara 10 tiene también un conector frangible 18 para acoplar herméticamente la primera cámara 12 a la segunda cámara 14. Para mezclar la solución dentro de la bolsa multicámara 10, se rompe el conector frangible 18.

El primer recipiente o cámara 12 incluye dos tubos de acceso, por ejemplo de longitudes diferentes. Tal como se muestra en la Fig. 1, el tubo de acceso corto 20 se puede utilizar para añadir otros constituyentes a la primera cámara 12 durante la formulación de la solución de la presente invención si es necesario. El tubo de acceso largo 22 se puede utilizar para acoplar de forma adaptada la primera cámara 12 al paciente, por ejemplo mediante una vía de administración al paciente (no mostrada). El segundo recipiente o cámara 14 tiene un único tubo de acceso 24 que se prolonga desde el mismo y que está cerrado, por ejemplo con una varilla maciza (no mostrada). A este respecto no es posible añadir ningún constituyente adicional a esta cámara ni conectar esta cámara a una vía de administración al paciente, de modo que la cámara no se puede adaptar para suministrar sus constituyentes al paciente.

En una realización, la transferencia de producto dentro de la bolsa multicámara 10 se inicia por tanto desde la segunda cámara 14 hacia la primera cámara 12 de modo que los componentes de cada cámara se pueden mezclar apropiadamente para formar la solución basada en bicarbonato de la presente invención. A este respecto, la primera cámara 12 tiene un volumen mayor que la segunda cámara 14, de modo que los componentes de cada cámara se pueden mezclar apropiadamente una vez finalizada la transferencia de la segunda cámara a la primera cámara. Por consiguiente, la bolsa multicámara 10 puede alojar al menos dos soluciones no compatibles de modo que, después de mezclarlas, producirán una solución de diálisis lista para el uso. En la Patente US 5.431.496, cuya descripción se incorpora aquí como referencia, se da a conocer un ejemplo de recipiente multicámara. La bolsa multicámara puede estar hecha de un material permeable al gas, como polipropileno, cloruro de polivinilo o similares.

Se ha de entender que la bolsa multicámara se puede fabricar a partir de diversos materiales diferentes y adecuados y se puede configurar en múltiples conformaciones adecuadas de modo que la solución basada en bicarbonato de la presente invención se pueda formular y administrar eficazmente al paciente durante la terapia médica. Por ejemplo, la segunda cámara puede tener un volumen mayor que la primera cámara, de modo que la solución basada en bicarbonato de la presente invención se puede preparar y administrar eficazmente al paciente desde la segunda cámara.

Aunque el recipiente multicámara dado a conocer aquí está diseñado para ser utilizado en cualquier procedimiento médico que requiera bicarbonato, la realización mostrada en la Fig. 1 se utiliza convenientemente en terapias de diálisis,

- 5 incluyendo, por ejemplo terapia continua de reemplazo renal. Con este fin, en una realización, los componentes de la solución basada en bicarbonato de la presente invención se alojan por separado en la primera cámara 12 y en la segunda cámara 14 de modo que se puede generar fácilmente y de forma estéril una solución mixta de los componentes de la primera cámara 12 y la segunda cámara 14 cuando se mezclan en el interior del recipiente multicámara.
- 10 En una realización, la primera cámara 12 contiene un concentrado de bicarbonato y la segunda cámara 14 contiene un concentrado de electrolito. Los concentrados de bicarbonato y electrolito pueden incluir cualquier diversidad de constituyentes diferentes y adecuados en cantidades variables y adecuadas de modo que al mezclarlos se pueda formar una solución basada en bicarbonato deseable y adecuada. En una realización, el concentrado de bicarbonato incluye cloruro de sodio (NaCl), hidróxido de sodio (NaOH), bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ), compuestos similares o combinaciones adecuadas de éstos, y el concentrado de electrolito incluye cloruro de calcio hidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), cloruro de magnesio hidratado ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), cloruro de sodio (NaCl), cloruro de potasio (KCl), glucosa, incluyendo por ejemplo glucosa o dextrosa anhidra, glucosa o dextrosa acuosa, compuestos similares o combinaciones adecuadas de éstos.
- 15 Se ha de señalar que los concentrados de bicarbonato y electrolito pueden incluir cualquier pH adecuado que permita lograr un pH fisiológicamente aceptable de la solución basada en bicarbonato final o reconstituida. En una realización, la solución basada en bicarbonato se puede formular bajo condiciones de pH extremas. Se ha de entender que la solución basada en bicarbonato se puede formular mediante cualquier método conocido bajo condiciones de pH extremas.
- 20 Por ejemplo, en una realización, la solución basada en bicarbonato se puede formular bajo condiciones de pH extremas tal como se describe en la Patente US 6.309.673, cuya descripción se incorpora aquí por referencia. Una formulación de este tipo permite envasar el producto sin necesidad de cubrebolsas.
- En una realización, la solución basada en bicarbonato aquí descrita se puede formular bajo condiciones de pH moderadas. En este caso, el producto se dispone preferentemente en un recipiente que incluye un cubrebolsas hermético a los gases.
- 25 Bajo condiciones de pH moderadas, la solución basada en bicarbonato se formula mezclando entre sí un concentrado de bicarbonato a un pH entre aproximadamente 7,2 y aproximadamente 7,9, preferentemente entre aproximadamente 7,4 y aproximadamente 7,6, y un concentrado de electrolito a un pH entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 5,0, preferentemente entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,5. Bajo condiciones de pH extremas, un concentrado de bicarbonato de pH entre aproximadamente 8,6 y aproximadamente 9,5, preferentemente entre
- 30 aproximadamente 8,9 y aproximadamente 9,0, se mezcla con un concentrado de electrolito que tiene un pH entre aproximadamente 1,7 y aproximadamente 2,2, preferentemente un pH de aproximadamente 1,9.
- Para ajustar el pH de los concentrados de bicarbonato y/o electrolito se pueden utilizar diversos agentes ácidos y/o básicos diferentes y adecuados. Por ejemplo, se pueden utilizar diversos ácidos y bases, incluyendo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, hidróxido de sodio y similares, o combinaciones de los mismos.
- 35 Como se ha descrito anteriormente, la presente invención describe un método y sistemas para suministrar eficazmente una solución que contiene bicarbonato a un paciente durante una terapia médica. La presente invención se puede utilizar eficazmente para tratar la insuficiencia renal aguda, en particular en caso de pacientes en estado crítico en una unidad de cuidados intensivos. A este respecto, los solicitantes han descubierto excepcionalmente que la presente invención puede proporcionar soluciones basadas en bicarbonato listas para el uso que se pueden administrar eficazmente y de forma estéril a un paciente durante una terapia. Las formulaciones listas para el uso pueden incluir una serie de mecanismos integrados para facilitar el uso seguro y eficaz de las soluciones basadas en bicarbonato de la presente invención durante una terapia médica.
- 40 En una realización, el concentrado de bicarbonato y el concentrado de electrolito incluyen una cantidad fisiológicamente aceptable de sodio. Para alcanzar el nivel fisiológicamente aceptable de sodio, el contenido de cloruro de sodio se puede distribuir entre el concentrado de bicarbonato y el concentrado de electrolito de modo que cada uno contenga una concentración equimolar y fisiológicamente aceptable de sodio.
- En una realización, la cantidad equimolar de sodio es de aproximadamente 160 mmol/l o menos. En una realización, la cantidad equimolar de sodio es de aproximadamente 100 mmol/l o más. En una realización, la cantidad equimolar de sodio oscila entre aproximadamente 100 mmol/l y aproximadamente 160 mmol/l, preferentemente entre
- 50 aproximadamente 130 mmol/l y aproximadamente 150 mmol/l, de forma especialmente preferente es de aproximadamente 140 mmol/l. A este respecto, si el concentrado sigue sin estar mezclado antes de la administración al paciente (es decir, el conector frangible sigue intacto), esto asegura que el paciente no será sobrecargado con sodio por la administración de, por ejemplo, el concentrado de bicarbonato que se puede acoplar directamente al paciente.
- 55 Tal como se ha descrito más arriba, la primera cámara 12 de la bolsa multicámara 10 contiene el concentrado de bicarbonato. En una realización, el concentrado de bicarbonato incluye una solución tamponada de bicarbonato fisiológicamente aceptable. Esto asegura que el paciente no será sobrecargado con una cantidad de electrolitos, por

ejemplo si el concentrado de bicarbonato se administra erróneamente por separado al paciente. Esto puede producirse si el conector frangible sigue intacto y, en consecuencia, el concentrado de bicarbonato y el concentrado de electrolito no se mezclan antes de la administración al paciente, estando contenido el concentrado de bicarbonato en una cámara que está acoplada directamente al paciente.

- 5 En una realización, el potasio está alojado exclusivamente en una cámara del recipiente multicámara de la presente invención que no se puede conectar directamente al paciente. A este respecto, el potasio no se puede poner en comunicación directa fluida con el paciente sin mezclarlo con los otros componentes de la solución. Por ejemplo, en una realización, el concentrado de bicarbonato que se puede poner en comunicación directa fluida con el paciente no contiene potasio, tal como potasio derivado por ejemplo de cloruro de potasio o similares. En una realización, el cloruro de potasio está alojado exclusivamente en el concentrado de electrolito para asegurar que el paciente no pueda recibir una concentración no deseada del mismo cuando, por ejemplo, el concentrado de bicarbonato y el concentrado de electrolito no se han mezclado antes de la administración al paciente. A este respecto, la solución basada en bicarbonato de la presente invención se puede configurar de modo que el paciente no pueda recibir el concentrado de electrolito directamente, sino sólo como parte de una solución mixta del concentrado de bicarbonato y del concentrado de electrolito.

15 Se ha de entender que se pueden utilizar diversas configuraciones adicionales adecuadas de la presente invención para facilitar la administración segura y eficaz de la solución basada en bicarbonato a un paciente durante una terapia. En una realización, cualquier cantidad fisiológicamente aceptable de uno o más electrolitos puede estar alojada dentro de una cámara del recipiente multicámara (por ejemplo, la primera cámara 12 del recipiente multibolsa 10 arriba descrito) de la presente invención que se puede poner en contacto o en comunicación directa fluida con el paciente. Por ejemplo, la cámara que se puede poner en comunicación directa fluida con el paciente puede incluir una cantidad fisiológicamente aceptable de potasio, sodio o similares o combinaciones de éstos. En una realización, la cámara que se puede poner en contacto o en comunicación directa fluida con el paciente no incluye potasio o similares. En una realización, la cámara que se puede poner en contacto o en comunicación directa fluida con el paciente aloja el concentrado de bicarbonato de la presente invención.

20 En una realización, tanto el concentrado de bicarbonato como el concentrado de electrolito incluyen una cantidad fisiológicamente aceptable de potasio antes de mezclarlos, de modo que la solución resultante de concentrados de bicarbonato y electrolito contiene un nivel deseable y adecuado de potasio, que oscila entre aproximadamente 0,1 mmol/l y aproximadamente 5 mmol/l.

- 30 A modo de ejemplos no limitativos, los siguientes ejemplos identifican diversas soluciones basadas en bicarbonato preparadas de acuerdo con una realización de la presente invención.

**Ejemplo 1**

**Tabla 1A**

<b>mmol/l</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Na <sup>+</sup>	140	140	140
K <sup>+</sup>	0	2	4
Ca <sup>++</sup>	1,75	1,75	1,75
Mg <sup>++</sup>	0,5	0,5	0,5
Cl <sup>-</sup>	109,5	111,5	113,5
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	35	35	35
Dextrosa anhidra	0	5,55	5,55

**Tabla 1B**

<b>g/l</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
Na <sup>+</sup>	6,14	6,14	6,14
Ca <sup>++</sup>	0,257	0,257	0,259
Mg <sup>++</sup>	0,102	0,102	0,102
K <sup>+</sup>	0	0,149	0,298
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2,94	2,94	2,94
Dextrosa anhidra	0	1,0	1,0
o dextrosa acuosa	0	1,1	1,1

**Tabla 1C**

<b>Cámara pequeña (g/l)</b> <b>(vol = 906 ml)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
NaCl	8,18	8,18	8,18
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0,710	0,710	0,710
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0,280	0,280	0,280
KCl	0	0,411	0,822
Dextrosa anhidra	0	2,76	2,76
o dextrosa acuosa	0	3,03	3,03
<b>(mmol/l)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
NaCl	140	140	140
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	4,83	4,83	4,83
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	1,38	1,38	1,38
KCl	0	5,52	11,0
Dextrosa anhidra	0	5,55	5,55

5

**Tabla 1D**

<b>Cámara grande (g/l)</b> <b>(vol = 1594 ml)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
NaCl	4,97	4,97	4,97
NaHCO <sub>3</sub>	4,61	4,61	4,61
<b>(mmol/l)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
NaCl	85,1	85,1	85,1
NaHCO <sub>3</sub>	54,9	54,9	54,9



**Tabla 1E**

	<b>pH medido</b>
<i>Cámara pequeña (electrolito)</i>	4,3 - 4,5
<i>Cámara grande (tampón)</i>	7,4 - 7,6
<i>Solución mixta</i>	7,2 - 7,3

El ejemplo uno identifica tres formulaciones diferentes de la solución basada en bicarbonato. Las Tablas 1A y 1B ilustran las formulaciones finales o reconstituidas de la solución basada en bicarbonato en mmol/l (Tabla 1A) o g/l (Tabla 1B).

- 5 La Tabla 1C ilustra el contenido del concentrado de electrolito asociado a cada formulación antes de mezclarlo con el concentrado de bicarbonato (g/l en la parte superior de la Tabla 1C y mmol/l en la parte inferior de la Tabla 1C). La Tabla 1D ilustra el contenido del concentrado de bicarbonato asociado a cada formulación antes de mezclarlo con el concentrado de electrolito (g/l en la parte superior de la Tabla 1D y mmol/l en la parte inferior de la Tabla 1D). La Tabla 1E ilustra el pH medido bajo condiciones de pH moderadas de la solución mixta (por ejemplo, las formulaciones 1-3), el pH de la cámara pequeña antes de la mezcla (por ejemplo, el concentrado de electrolito) y el pH de la cámara grande antes de la mezcla (por ejemplo, el concentrado de bicarbonato).

**Ejemplo 2**

**Tabla 2A**

<b>Cámara pequeña (g/l)</b> <b>(vol = 1125 ml)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
NaHCO <sub>3</sub>	13,4	13,4	13,4
NaCl	0,520	0,520	0,520
<b>(mmol/l)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
NaHCO <sub>3</sub>	160	160	160
NaCl	13	13	13

15

**Tabla 2B**

<b>Cámara grande (g/l)</b> <b>(vol = 3375 ml)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0,343	0,343	0,343
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0,136	0,136	0,136
NaCl	7,54	7,54	7,54
KCl	0	0,199	0,397
Dextrosa anhidra	0	1,33	1,33
o dextrosa acuosa	0	1,46	1,46
HCl	0,401	0,401	0,401
<b>(mmol/l)</b>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>
CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	2,33	2,33	2,33
MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0,667	0,667	0,667

NaCl	129	129	129
KCl	0	2,67	5,33
Dextrosa anhidra	0	7,40	7,40
HCl	11	11	11

**Tabla 2C**

	<i><b>pH medido</b></i>
<i>Cámara pequeña (tampón)</i>	8,9 - 9,0
<i>Cámara grande (electrolito)</i>	1,9
<i>Solución mixta</i>	7,1 - 7,3

5 El ejemplo dos ilustra un ejemplo de Formulaciones 1-3 (véanse las Tablas 1A y 1B) preparadas mezclando un concentrado de bicarbonato y un concentrado de electrolito bajo condiciones de pH extremas de acuerdo con una realización de la presente invención.

10 La Tabla 2A ilustra el contenido de concentrado de bicarbonato asociado a cada formulación antes de mezclarlo con el concentrado de electrolito (g/l en la parte superior de la Tabla 2A y mmol/l en la parte inferior de la Tabla 2A). La Tabla 2B ilustra el contenido de concentrado de electrolito asociado a cada formulación antes de mezclarlo con el concentrado de bicarbonato (g/l en la parte superior de la Tabla 2B y mmol/l en la parte inferior de la Tabla 2B). La Tabla 2C ilustra el pH medido bajo condiciones de pH extremas de la solución mixta (por ejemplo, las formulaciones 1-3), el pH de la cámara pequeña antes de la mezcla (por ejemplo, el concentrado de bicarbonato) y el pH de la cámara grande antes de la mezcla (por ejemplo, el concentrado de electrolito).

15 Debe entenderse que los diversos cambios y modificaciones de las realizaciones preferentes aquí descritas son obvios para el experto en la materia. Se pueden llevar cabo tales cambios y modificaciones sin que disminuyan las ventajas implícitas. Por tanto, se entenderá que dichos cambios y modificaciones están cubiertos por las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Solución de diálisis en dos partes, que comprende:
  - un primer componente que incluye un concentrado de bicarbonato;
  - un segundo componente que incluye un concentrado de electrolito;
- 5 donde el primer componente y el segundo componente comprenden una cantidad fisiológicamente aceptable de sodio;
 

donde una solución mixta del primer componente y del segundo componente comprende entre 100 mmol/l y 160 mmol/l de sodio, entre 0 mmol/l y 2,0 mmol/l de calcio, entre 0 mmol/l y 1,5 mmol/l de magnesio, entre 0 mmol/l y 5 mmol/l de potasio, entre 20 mmol/l y 45 mmol/l de bicarbonato, entre 70 mmol/l y 130 mmol/l de cloruro, entre 0 mmol/l y 45 mmol/l de lactato y entre 0 g/l y 2,5 g/l de glucosa;
- 10 donde la solución de diálisis no contiene acetato y
 

donde los componentes primero y segundo se almacenan por separado uno de otro hasta que se mezclan en una solución mixta, almacenándose el primer componente en una primera cámara de un recipiente multicámara y almacenándose el segundo componente en una segunda cámara del recipiente multicámara, incluyendo la primera cámara una salida a través de la cual el primer componente puede entrar en comunicación fluida directa con un paciente antes de la mezcla y donde el segundo componente no está en comunicación fluida directa con la salida antes de la mezcla.
- 15 2. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque no contiene lactato.
- 20 3. Solución de diálisis según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el primer componente no incluye potasio y el segundo componente sí incluye potasio.
- 25 4. Solución de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el primer componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 7,2 y aproximadamente 7,9 y el segundo componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 5,0, preferentemente el primer componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 7,4 y aproximadamente 7,6 y el segundo componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 4,3 y aproximadamente 4,5.
- 30 5. Solución de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el primer componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 8,6 y aproximadamente 9,5 y el segundo componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 1,7 y aproximadamente 2,2, preferentemente el primer componente tiene un pH que oscila entre aproximadamente 8,9 y aproximadamente 9,0 y el segundo componente tiene un pH de aproximadamente 1,9.
6. Solución de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la solución mixta comprende entre aproximadamente 0 g/l y aproximadamente 2,5 g/l de dextrosa anhidra o acuosa.
7. Solución de diálisis según la reivindicación 6, caracterizada porque el concentrado de electrolito comprende la dextrosa anhidra o acuosa.
- 35 8. Solución de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la solución mixta del primer componente y del segundo componente aproximadamente incluye de 130 mmol/l a 150 mmol/l de sodio, de 0 mmol/l a 1,75 mmol/l de calcio, de 0,25 mmol/l a 0,75 mmol/l de magnesio, de 0 mmol/l a 4 mmol/l de potasio, de 25 mmol/l a 35 mmol/l de bicarbonato, de 70 mmol/l a 120 mmol/l de cloruro, de 0 mmol/l a 35 mmol/l de lactato y de 0 g/l y 2,0 g/l de glucosa.
- 40 9. Solución de diálisis según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la solución mixta comprende hasta 2,5 g/l de glucosa.
10. Método para proporcionar una solución de diálisis en dos partes según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye los pasos de:
  - 45 proporcionar el primer componente que comprende un concentrado de bicarbonato y el segundo componente que comprende un concentrado de electrolito, incluyendo cada uno de los componentes primero y segundo una cantidad de sodio fisiológicamente aceptable;
  - mezclar el primer componente y el segundo componente para formar la solución mixta.

- 5
11. Solución de diálisis en dos partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapias de diálisis, tales como hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración, incluyendo la terapia de reemplazamiento renal continuo (TCRR).
  12. Utilización de una solución de diálisis en dos partes según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para terapias de diálisis tales como hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración, incluyendo TCRR.

FIG.1

