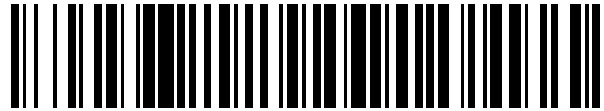


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 131**

51 Int. Cl.:

A61K 33/42 (2006.01)
A61M 1/28 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)
A61L 2/02 (2006.01)
A61L 2/04 (2006.01)
A61L 2/07 (2006.01)
A61L 2/10 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
A61L 2/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2008 E 08838014 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2211874**

54 Título: **Soluciones de diálisis esterilizadas que contienen pirofosfato**

30 Prioridad:

11.10.2007 US 871018

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

24.03.2014

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015-4633, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

RISER, BRUCE L.;
ZIESKE, PAUL;
KAROOR, SUJATHA y
PATEL, HIMANSHU D.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 450 131 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 de diálisis esterilizadas que contienen pirofosfato

ANTECEDENTES

- 5 En general, la presente invención se refiere a soluciones utilizadas para la terapia de diálisis.

El sistema renal de una persona puede fallar por enfermedad, traumatismo u otras causas. En caso de insuficiencia renal por cualquier causa se producen diversas alteraciones fisiológicas. El equilibrio de agua y minerales y la excreción de la
10 carga metabólica diaria ya no son posibles en caso de insuficiencia renal. Durante la insuficiencia renal se pueden acumular productos finales del metabolismo del nitrógeno tóxicos (por ejemplo urea, creatinina, ácido úrico y otros) en la sangre y en los tejidos.

El fallo renal y la insuficiencia renal se tratan con diálisis. La diálisis elimina los
15 desechos, las toxinas y el agua en exceso del cuerpo, que en otro caso habrían sido eliminados por el funcionamiento normal de los riñones. El tratamiento de diálisis en sustitución de las funciones renales es crítico para muchas personas, ya que su vida depende de él. Una persona con insuficiencia renal no podría seguir viviendo sin sustituir al menos las funciones de filtración de los riñones.

20 Anteriores estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) presentan deficiencia en pirofosfato. Por ejemplo, se considera que el pirofosfato contribuye decisivamente a la prevención de la calcificación de tejidos blandos, pudiendo ser una deficiencia en pirofosfato un factor de riesgo para la calcifilaxia. El pirofosfato plasmático y unido a células
25 (eritrocitos) se reduce aproximadamente en un 30% en los pacientes de diálisis en comparación con individuos normales, aunque el riñón que normalmente depura el pirofosfato de la circulación no funciona. Estos niveles están por debajo de los previamente mostrados para evitar la calcificación vascular de los vasos en cultivo. La sustitución de pirofosfato en pacientes de diálisis puede inhibir la
30 formación de depósitos de calcio en los vasos y, por consiguiente, la calcificación vascular. Por ello, soluciones de diálisis estables que contengan este compuesto pueden resultar altamente beneficiosas.

SUMARIO

La presente invención proporciona una solución de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1 y un método para producir una solución de diálisis de acuerdo con la reivindicación 13. Más específicamente, la presente invención se refiere a soluciones de diálisis que comprenden una cantidad estable y terapéuticamente eficaz de pirofosfatos. Por ejemplo, las soluciones de diálisis pueden ser adecuadas para la diálisis peritoneal y/o hemodiálisis sustituyendo cantidades deficientes o añadiendo cantidades terapéuticamente eficaces de pirofosfato. Las soluciones de diálisis pueden utilizarse, por ejemplo, como solución de diálisis simple en un recipiente individual o como parte de diálisis de un recipiente de alojamiento independiente o provisto de varias cámaras.

La presente invención proporciona una solución de diálisis que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pirofosfato. La solución de diálisis se esteriliza por calor, por ejemplo utilizando técnicas como autoclave, vapor o una combinación de ambas. La solución de diálisis puede estar en forma de uno o más concentrados que se pueden combinar para formar una solución de diálisis final. Las soluciones/concentrados de diálisis se formulan específicamente de modo que el pirofosfato permanezca estable en la solución de diálisis (por ejemplo, que no se degrade) durante la esterilización y durante períodos de tiempo prolongados (por ejemplo durante el almacenamiento).

En otra realización, la presente invención proporciona una solución de diálisis peritoneal que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pirofosfato, un agente osmótico, un tampón que incluye bicarbonato y un electrolito. Por ejemplo, el agente osmótico puede incluir glucosa, polímeros de glucosa (por ejemplo maltodextrina, icodextrina), derivados de polímeros de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, hidroxietilalmidón, polioles, fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, aminoazúcares, glicerol, N-acetilglucosamina (NAG) o combinaciones de los mismos. Además de bicarbonato, el tampón puede incluir lactato, piruvato, acetato, citrato, tris (esto es trishidroximetilaminometano), aminoácidos, péptidos o combinaciones de los mismos. Los electrolitos pueden incluir sodio, potasio, magnesio, calcio y cloruro.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona una solución de diálisis que comprende dos o más partes de diálisis independientes (por ejemplo concentrados individuales), comprendiendo cada parte de diálisis uno o más componentes de diálisis, por ejemplo, que se combinan y administran a un paciente. Una primera parte de diálisis comprende un agente osmótico y una segunda parte de diálisis comprende un tampón que incluye bicarbonato. Al

menos una de las partes de diálisis primera o segunda comprenden una o más sales de electrolito y pirofosfato.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para producir una solución de diálisis multi-parte. El método comprende proporcionar dos o más partes de diálisis, comprendiendo cada parte de diálisis uno o más componentes de diálisis, tales como un agente osmótico, un tampón que incluye bicarbonato, un electrolito o una combinación de los mismos. El pirofosfato se añade al menos a una de las partes de diálisis y se esteriliza con la parte de diálisis. La esterilización se lleva a cabo utilizando calor (por ejemplo vapor). Las partes de diálisis se mezclan para formar la solución de diálisis final.

Una ventaja de la presente invención es que proporciona soluciones de diálisis mejoradas.

Otra ventaja de la presente invención es que proporciona soluciones de diálisis esterilizadas que comprenden pirofosfato.

Otra ventaja más de la presente invención es que ofrece métodos mejorados para proporcionar diálisis a pacientes.

Una ventaja más de la presente invención es que proporciona métodos mejorados para producir soluciones de diálisis.

Otra ventaja de la presente invención es que proporciona soluciones de diálisis esterilizadas listas para el uso que incluyen una cantidad estable de pirofosfatos.

Otra ventaja más de la presente invención es que proporciona soluciones de diálisis esterilizadas listas para el uso que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de pirofosfatos.

Además, una ventaja de la presente invención es que proporciona tratamientos mejorados para pacientes que requieren diálisis.

Se describen aquí otras características y ventajas, que se podrán derivar claramente a partir de la siguiente Descripción Detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En general, la presente invención se refiere a soluciones de diálisis y a métodos para producirlas. Más específicamente, la presente invención se refiere a soluciones de diálisis que incluyen pirofosfatos y a métodos para producir las soluciones de diálisis. Por ejemplo, en realizaciones de la presente invención, las

soluciones de diálisis están diseñadas para reducir o evitar la calcificación vascular debida a deficiencias de pirofosfato en pacientes sometidos a terapias de diálisis. Además, la cantidad de pirofosfato permanece estable (por ejemplo, no se degrada fácilmente) en las soluciones de diálisis antes, durante o después de la esterilización con calor durante un tiempo específico (por ejemplo, durante el almacenamiento).

En una realización general, la presente invención proporciona una solución de diálisis o concentrado de diálisis que comprende uno o más componentes de diálisis (por ejemplo ingredientes o constituyentes de una solución de diálisis), un tampón que incluye bicarbonato y una cantidad estable y terapéuticamente eficaz de pirofosfato. Las soluciones de diálisis pueden ser adecuadas para la diálisis peritoneal, hemodiálisis o cualquier otra terapia de diálisis. En una realización, la solución de diálisis comprende entre aproximadamente 0,1 μM y aproximadamente 1.000 μM de pirofosfato. En otra realización, la solución de diálisis comprende entre aproximadamente 1 μM y aproximadamente 15 μM de pirofosfato. Las soluciones de diálisis en realizaciones alternativas de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, como solución de diálisis individual en un recipiente individual o como una parte de diálisis de un recipiente de alojamiento independiente o multicámara.

La presente invención proporciona soluciones/concentrados de diálisis que comprenden pirofosfatos que son estables bajo las condiciones de esterilización con calor. Sorprendentemente se ha comprobado que la esterilización con calor de las soluciones de diálisis que comprenden pirofosfatos con un pH alto (por ejemplo, superior a 6) y el uso de componentes de diálisis específicos, incluyendo un tampón que comprende bicarbonato, reducen la degradación del pirofosfato durante la esterilización. Como resultado, en las soluciones de diálisis esterilizadas con calor, que pueden ser almacenadas para su uso posterior, permanece una gran cantidad del pirofosfato original.

Las soluciones de diálisis se pueden esterilizar con calor utilizando un autoclave, vapor o una combinación de ambos. Las soluciones de diálisis también se pueden esterilizar antes, durante o después de combinar uno o más componentes de diálisis y uno o más pirofosfatos.

Los pirofosfatos pueden ser, por ejemplo, ácido pirofosfórico, sales pirofosfato o sus combinaciones. Las sales pirofosfato comprenden pirofosfato sódico, pirofosfato potásico, pirofosfato cálcico, pirofosfato de magnesio, etc. Los componentes de diálisis pueden consistir en uno o más de agentes osmóticos,

tampones, electrolitos o combinaciones de los mismos, tal como se describe en detalle posteriormente.

La solución de diálisis también puede incluir uno o más electrolitos en los siguientes rangos: entre aproximadamente 100 y aproximadamente 140 mEq/l de Na⁺, entre aproximadamente 70 y aproximadamente 130 mEq/l de Cl⁻, entre 0,1 y aproximadamente 4 mEq/l de Ca²⁺, entre 0,1 y aproximadamente 4 mEq/l de Mg²⁺ y/o entre 0,1 y aproximadamente 4 mEq/l de K⁺.

En otra realización, la solución/concentrado de diálisis puede incluir dos o más partes de diálisis (por ejemplo soluciones/concentrados individuales que cuando se mezclan forman la solución de diálisis final), comprendiendo cada parte de diálisis uno o más componentes de diálisis. El pirofosfato se puede añadir a una o más de las partes de diálisis y esterilizar junto con ésta. Las dos o más partes de diálisis se pueden almacenar y esterilizar por separado, por ejemplo en recipientes independientes o en un recipiente multi-cámara.

Para ajustar el pH de las soluciones o concentrados osmóticos, tampón y/o electrolito se pueden utilizar diversos agentes ácidos y/o básicos diferentes y adecuados. Por ejemplo, se pueden utilizar diversos ácidos y bases inorgánicos, incluyendo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, hidróxido de sodio y similares, así como combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una solución de diálisis multi-parte que comprende al menos una primera parte de diálisis incluyendo un agente osmótico y una segunda parte de diálisis incluyendo un tampón que comprende bicarbonato. Una o más de las partes de diálisis independientes incluyen un electrolito. En una realización, el pH de la primera parte de diálisis oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 6. En realizaciones alternativas, el pH de la primera parte de diálisis oscila entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,5, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 3,5, y entre aproximadamente 4 y aproximadamente 4,5. Los electrolitos se pueden equilibrar entre la primera parte de diálisis y la segunda parte de diálisis. En una realización, la segunda parte de diálisis incluye la cantidad terapéuticamente eficaz de pirofosfato. La primera y la segunda parte de diálisis pueden incluir otros diversos componentes de diálisis adecuados, por ejemplo para asegurar que la primera y la segunda parte se pueden mezclar entre sí fácilmente y de modo estéril con el fin de formar formulaciones de diálisis listas para el uso, que después pueden administrarse a la persona que las necesite.

Otras formulaciones listas para el uso adicionales de las realizaciones de la presente invención pueden prepararse de diversos modos adecuados. En una realización, la primera y la segunda (o más) partes individuales de la solución de diálisis se almacenan separadas entre sí, por ejemplo en las cámaras
5 independientes y conectadas hidráulicamente de un recipiente multi-cámara, 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 partes de diálisis independientes en el recipiente. Esto puede eliminar eficazmente la necesidad de inyectar manualmente todas o al menos una fracción
10 de las partes de diálisis en el recipiente para formar la solución mixta, asegurando así que la formulación lista para el uso se puede preparar fácilmente bajo condiciones estériles.

Además, el recipiente se puede configurar de modo que una de las partes de diálisis puede estar en comunicación directa de fluido con el paciente antes de
15 mezclarla, mientras que la otra parte no puede tener una comunicación directa de fluido con el paciente antes de mezclarla. Esto puede proporcionar un nivel adicional de seguridad con respecto a la preparación y administración de la formulación lista para el uso de la presente invención, ya que la parte independiente que no está en comunicación directa de fluido con el paciente no
20 se le puede administrar físicamente al paciente a no ser que primero se mezcle con la otra parte. A este respecto, si por ejemplo la parte de diálisis independiente que no puede estar físicamente en comunicación directa de fluido tiene una concentración no deseable de componentes de diálisis, como potasio, sodio o similares, esta configuración aseguraría necesariamente que el nivel no deseado
25 de constituyentes no se aplica o administra al paciente.

En una realización alternativa, la presente invención proporciona una solución de diálisis peritoneal que comprende un cantidad estable y terapéuticamente eficaz de pirofosfato, un agente osmótico, un tampón que incluye bicarbonato y un
30 electrolito. Por ejemplo, el agente osmótico puede incluir glucosa, polímeros de glucosa, derivados de polímeros de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, hidroxietilalmidón, polioles, fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, aminoazúcares, glicerol, N-acetilglucosamina (NAG) o combinaciones de los mismos. Además de bicarbonato, el tampón puede incluir lactato, piruvato, acetato, citrato, tris (esto es trishidroximetilaminometano), aminoácidos, péptidos,
35 o combinaciones de los mismos. Los electrolitos pueden incluir sodio, potasio, magnesio, calcio y cloruro. La solución de diálisis peritoneal que comprende una

cantidad terapéuticamente eficaz de pirofosfato se esteriliza mediante esterilización térmica.

Se debe señalar que las partes de diálisis individuales de las soluciones de diálisis multi-parte pueden estar alojadas o contenidas de un modo adecuado para que las soluciones de diálisis puedan prepararse y administrarse con eficacia. Para alojar las dos o más partes de diálisis se pueden utilizar diversos recipientes, como recipientes independientes (por ejemplo matraces o bolsas) conectados mediante un mecanismo de comunicación fluida adecuado. Las dos o más partes independientes de la solución de diálisis se pueden esterilizar y almacenar en los recipientes. Los pirofosfatos se pueden añadir al menos a una de las partes de diálisis y esterilizar con calor junto con dicha parte de diálisis. La parte de diálisis que no contiene pirofosfatos también se puede esterilizar.

En una realización, las partes de diálisis se pueden almacenar por separado, por ejemplo en compartimentos o cámaras independientes del mismo recipiente (por ejemplo una bolsa multi-cámara o de doble cámara) y combinar antes del tratamiento de diálisis o durante el mismo. La activación de una barrera, por ejemplo un sello desprendible o frangible entre las cámaras, puede permitir la mezcla de los contenidos de ambas cámaras. El recipiente puede estar revestido con un contenedor exterior impermeable al gas. Alternativamente, las partes de diálisis esterilizadas se pueden combinar en cualquier momento para formar una solución de diálisis completa lista para el uso tal como se ha descrito anteriormente.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para producir una solución de diálisis multi-parte estable que incluye pirofosfato. El método comprende proporcionar dos o más partes de diálisis, incluyendo cada parte uno o más componentes de diálisis, como un agente osmótico, un tampón o un electrolito. El pirofosfato se añade a una o más de las partes de diálisis y se esteriliza con calor junto con la parte de diálisis. Las partes de diálisis se mezclan para formar la solución de diálisis final. La esterilización se puede llevar a cabo, por ejemplo, en autoclave, con vapor o con una combinación de ambos. La esterilización se puede llevar a cabo a una temperatura y pH tales que no se produce degradación alguna del pirofosfato presente en la solución de diálisis. Por ejemplo, para mantener el pH a un nivel que reduzca al mínimo la degradación del pirofosfato se utiliza un tampón adecuado que incluye bicarbonato. En una realización alternativa, el método comprende preparar una solución de diálisis simple que incluye uno o más de un agente osmótico, un electrolito y un tampón

que incluye bicarbonato, junto con pirofosfato, y esterilizar con calor la solución de diálisis.

El pH de la solución de diálisis o de una parte de diálisis individual que incluye pirofosfato es 7 o superior durante la esterilización con calor. En una realización alternativa, el pH de la solución de diálisis o de una parte de diálisis individual que incluye pirofosfato es 8 o superior durante la esterilización con calor. En una realización más, el pH de la solución de diálisis o de una parte de diálisis individual que incluye pirofosfato es 9 o superior durante la esterilización con calor.

La solución de diálisis de la invención puede utilizarse en un método para administrar una diálisis a un paciente que lo requiera. Por ejemplo, el paciente puede tener o ser propenso a la calcificación vascular o presentar una deficiencia en fosfato o pirofosfato. El método comprende administrar al paciente una solución de diálisis esterilizada con calor. La solución de diálisis comprende uno o más de un agente osmótico, un electrolito y un tampón que incluye bicarbonato, junto con pirofosfato. En una realización, el pirofosfato puede administrarse al paciente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 $\mu\text{M}/\text{día}$ y aproximadamente 20 $\text{mM}/\text{día}$.

La solución de diálisis de la invención puede emplearse en un método para administrar una diálisis a un paciente que comprende proporcionar dos o más partes de diálisis alojadas por separado, comprendiendo cada parte de diálisis un componente de diálisis tal como, por ejemplo, un agente osmótico, un tampón que incluye bicarbonato, un electrolito y combinaciones de los mismos. Al menos una de las partes de diálisis incluye pirofosfato. Una o más de las partes de diálisis se esterilizan con calor. Después, las partes de diálisis se mezclan para formar una solución de diálisis esterilizada final, administrándose esta solución de diálisis esterilizada al paciente. La mezcla puede llevarse a cabo *in situ* mediante cualquier sistema de mezcla adecuado o por el paciente o el profesional sanitario. Por ejemplo, las partes de diálisis pueden estar almacenadas en cámaras independientes de un recipiente, pudiéndose romper una o más barreras, por ejemplo sellos desprendibles o frangibles, para permitir que se mezclen las partes.

Además de los pirofosfatos, como se ha indicado anteriormente, las soluciones de diálisis esterilizadas con calor y las partes de diálisis individuales de la presente invención pueden incluir cualquier número, tipo y cantidad adecuados de los componentes de diálisis habitualmente utilizados como parte de los tratamientos

de diálisis o durante dichos tratamientos. Por ejemplo, los componentes de diálisis pueden comprender uno o más agentes osmóticos adecuados, tampones adicionales, electrolitos y combinaciones de los mismos. Ejemplos de agentes osmóticos incluyen glucosa, polímeros de glucosa (por ejemplo maltodextrina, icodextrina), derivados de polímeros de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, hidroxietilalmidón, polioles (por ejemplo xilitol), fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, aminoazúcares, glicerol, N-acetilglucosamina (NAG) y/o similares, así como combinaciones de los mismos. Ejemplos de tampones adicionales incluyen ácido láctico/lactato, ácido pirúvico/piruvato, ácido acético/acetato, ácido cítrico/citrato, tris, aminoácidos, un producto intermedio del ciclo KREBS y/o similares, así como combinaciones de los mismos. Ejemplos de electrolitos incluyen calcio, magnesio, sodio, potasio, cloruro y/o similares y combinaciones de los mismos.

Preferentemente, las soluciones de diálisis peritoneal pueden contener un componente de diálisis tal como un agente osmótico para mantener la presión osmótica de la solución por encima de la presión osmótica fisiológica (por ejemplo, superior a aproximadamente 285 mOsmol/kg). Por ejemplo, la glucosa puede ser un agente osmótico preferente, ya que proporciona velocidades de ultrafiltración rápidas. Además de la glucosa o en lugar de ésta, también se pueden utilizar otros tipos adecuados de agentes osmóticos, como aminoácidos. A continuación, la solución de diálisis se puede esterilizar con calor una vez combinados el agente osmótico y los pirofosfatos.

Otra familia de compuestos que pueden servir como agentes osmóticos para las soluciones de diálisis peritoneal es la de los polímeros de glucosa o sus derivados, como icodextrina, maltodextrinas, hidroxietilalmidón y similares. Aunque estos compuestos son adecuados para su uso como agentes osmóticos, pueden ser sensibles a valores pH bajos y altos, en especial durante la esterilización y el almacenamiento a largo plazo. Algunos polímeros de glucosa, como la icodextrina, pueden utilizarse adicional o alternativamente a la glucosa en las soluciones de diálisis peritoneal. En general, la icodextrina es un polímero de glucosa derivado de la hidrólisis del almidón de maíz. Tiene un peso molecular de 12-20.000 dalton. La mayoría de las moléculas de glucosa de la icodextrina están unidas de forma lineal con enlaces glucosídicos $\alpha(1-4)$ (> 90%), mientras que una pequeña fracción (< 10%) está unida por enlaces $\alpha(1-6)$.

Las soluciones de diálisis esterilizadas de la presente invención pueden emplearse en diversas aplicaciones adecuadas. Por ejemplo, las soluciones de

diálisis pueden utilizarse en una diálisis peritoneal, tal como una diálisis peritoneal automática, una diálisis peritoneal ambulatoria continua, una diálisis peritoneal de flujo continuo y similar. Se ha de señalar que la presente invención puede ser utilizada en diversas terapias de diálisis diferentes y adecuadas para tratar la
5 insuficiencia renal.

Aunque, en una realización, la presente invención puede utilizarse en métodos que proporcionan una terapia de diálisis para pacientes con insuficiencia o enfermedad renal crónica, se ha de señalar que la presente invención también se puede utilizar para terapias de diálisis aguda, por ejemplo en las instalaciones de
10 un servicio de urgencias. Por último, como observarán los especialistas en la técnica, las formas de terapia intermitente (por ejemplo hemofiltración, hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemodiafiltración) pueden ser utilizadas tanto en la asistencia en centro, autoasistencia/limitada así como en equipos domiciliarios.

Los componentes de diálisis también pueden incluir ácidos además de
15 bicarbonatos. Los bicarbonatos pueden comprender una solución alcalina para que el bicarbonato pueda permanecer estable sin utilizar ninguna bolsa barrera al gas o similar. La solución de bicarbonato individual puede tener un pH por encima de aproximadamente 8,6, preferentemente aproximadamente 9. El pH de la parte de solución de bicarbonato se puede ajustar con cualquier tipo de ingrediente
20 adecuado, como hidróxido de sodio y/o similar. En la Patente US nº 6.309.673, titulada BICARBONATE-BASED SOLUTION IN TWO PARTS FOR PERITONEAL DIALYSIS OR SUBSTITUTION IN CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY, publicada el 30 de octubre de 2001, se pueden encontrar ejemplos ilustrativos de la solución de bicarbonato de la presente invención.

25 Los ácidos pueden incluir uno o más ácidos fisiológicamente aceptables, como ácido láctico, ácido pirúvico, ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico y similares. Los ácidos pueden estar en una solución individual con un pH de aproximadamente 5 o menos, aproximadamente 4 o menos, aproximadamente 3 o menos, aproximadamente 2 o menos, aproximadamente 1 o menos, y cualquier
30 otro pH ácido adecuado. De acuerdo con una realización, el uso de un ácido orgánico, como ácido láctico, solo o en combinación con otro ácido adecuado, tal como un ácido inorgánico adecuado incluyendo ácido clorhídrico, otro ácido orgánico adecuado (por ejemplo ácido láctico/lactato, ácido pirúvico/piruvato, ácido acético/acetato, ácido cítrico/citrato) y similares en la solución ácida puede
35 hacer que la solución sea más tolerable fisiológicamente.

Se ha de señalar que las soluciones de diálisis de la presente invención pueden incluir cualquier otro componente/ingrediente para tratamientos de diálisis además de los componentes arriba descritos.

Ejemplos

- 5 A modo de ejemplos no limitativos, los siguientes ejemplos ilustran diversas realizaciones de la presente invención así como pruebas experimentales realizadas con soluciones de diálisis que comprenden pirofosfatos.

Ejemplo 1: Estabilidad del pirofosfato en las soluciones de diálisis

10 Como objetos de ensayo para este estudio se utilizaron las soluciones de diálisis peritoneal (DP) Dianeal® y Physioneal® (Baxter Healthcare Corporation) que contienen la sal pirofosfato disódico.

Se preparó una solución madre de solución 2,5 milimolar (mM) de pirofosfato (PPi) utilizando sal pirofosfato disódico y agua desionizada libre de dióxido de carbono. Se diluyeron cantidades volumétricas predeterminadas de esta solución madre a 1 l con volúmenes individuales de soluciones de DP para generar 15 soluciones de 1 l con contenido en PPi (véase la Tabla 1) en un producto "listo para el uso".

Para cada muestra de ensayo (es decir, 1 l de solución de DP con PPi), se dispusieron partes alícuotas en botellas Pyrex® para autoclave. El volumen de 20 solución restante de cada muestra de ensayo se reservó para su análisis como T = 0.

Análisis de datos

El estudio evaluaba los cambios en las concentraciones de pirofosfato después de la esterilización con calor en diferentes autoclaves y con diferentes tiempos de 25 esterilización. El análisis de PPi se llevó a cabo utilizando un método cromatográfico iónico modificado. El método proporciona resultados en partes por millón (ppm). Los resultados de los niveles de PPi en las muestras de ensayo mostrados en la Tabla 1 se convirtieron a partir de las ppm y se indican en micromoles por litro ($\mu\text{mol/l}$) y porcentaje de recuperación de pirofosfato (inicial) 30 (%PPi).

Tabla 1 Recuperación de pirofosfato en soluciones de DP antes y después de la esterilización con calor

Muestra	Tiempo cero		
	Previsto	Observado	% Recuperación
US-NaPyro-Dianeal	0,100	0,093	93
US-NaPyro-Physioneal	0,200	0,209	105
S-NaPyro-Sol Dianeal-1 Autoclave-A (30 min)	0,100	0,023	23
S-NaPyro-Sol Dianeal-2 Autoclave-A (30 min)	0,100		
S-NaPyro-Sol Dianeal-1 Autoclave-B (30 min)	0,100	0,000	0
S-NaPyro-Sol Dianeal-2 Autoclave-B (30 min)	0,100		
S-NaPyro-Sol Dianeal-1 Autoclave-A (40 min)	0,100	0,022	22
S-NaPyro-Sol Dianeal-2 Autoclave-A (40 min)	0,100		
S-NaPyro-Sol Dianeal-1 Autoclave-B (40 min)	0,100	0,000	0
S-NaPyro-Sol Dianeal-2 Autoclave-B (40 min)	0,100		
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-1 Autoclave A (30 min)	0,200	0,191	95
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-2 Autoclave A (30 min)	0,200		
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-1 Autoclave B (30 min)	0,200	0,182	91
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-2 Autoclave B (30 min)	0,200		
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-1 Autoclave A (40 min)	0,200	0,186	93

Muestra	Tiempo cero		
	Previsto	Observado	% Recuperación
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-2 Autoclave A (40 min)	0,200		
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-1 Autoclave B (40 min)	0,200	0,173	86
S-NaPyro-Sol Tampón Physio-2 Autoclave B (40 min)	0,200		
^Los valores indicados para muestras esterilizadas son promedios de repeticiones; US - Muestras no esterilizadas; S - muestras esterilizadas			

Los resultados demuestran lo siguiente:

- Las muestras de ensayo esterilizadas con vapor de Dianeal® con PPI muestran una disminución de la concentración de PPI.
- 5 • Las muestras esterilizadas con vapor de tampón Physioneal® con PPI muestran un cambio pequeño en el nivel de PPI. Esta estabilidad se puede atribuir a las condiciones de pH alto de la muestra de ensayo en comparación con el Dianeal®.

Ejemplo 2: Efecto del tampón en la estabilidad del pirofosfato

10 Introducción: Este estudio se diseñó para evaluar la estabilidad de las sales pirofosfato con diferentes tampones en un intervalo de pH de 4 a 10 durante la esterilización con vapor y después de su almacenamiento a 40°C. Para este estudio se obtuvieron dos sales pirofosfato y cuatro tampones. A todas las soluciones se les añadió TRIS como estabilizador del pH. Dos de las soluciones

15 también se prepararon sin TRIS para su comparación. El pH de las soluciones se ajustó a pH 4-10 con HCl 1N o NaOH 1N. Las soluciones se esterilizaron a 121°C durante 40 minutos. La concentración de pirofosfato se determinó antes y después de la esterilización y después del almacenamiento. El pH también se determinó después de la esterilización y después del almacenamiento.

20 Las sales ensayadas eran:

1. Pirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$)
2. Pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$)

Este estudio se llevó a cabo utilizando las sales sódicas y potásicas de pirofosfato con los tampones abajo indicados. No se prepararon soluciones con bicarbonato por debajo de pH 7, ya que el bicarbonato se descompone a pH más bajo.

- 5
1. Lactato de sodio
 2. Bicarbonato de sodio
 3. Citrato de sodio
 4. Piruvato de sodio

La siguiente Tabla 2 muestra las concentraciones de los componentes de la solución.

10

Tabla 2

Componentes	Concentración
Sales PPI	0,2 mM
NaCl	90 mM
Tampones	40 mM
TRIS	10 mM

Resultados y discusión

Los resultados de este estudio se resumen en las siguientes cuatro tablas:

Tabla 3 Valores de recuperación de pirofosfato disódico (no esterilizado)

15

pH	Lac Sod	Lac Sod N/TRIS	BiC Sod	BiC Sod N/TRI S	Citrato	Piruvato
4	98	90	N/A	N/A	81	97
5	102	97	N/A	N/A	89	98
6	103	98	N/A	N/A	95	98
7	104	97	96	95	99	99
8	105	98	98	96	99	100
9	104	98	98	97	100	100
10	104	98	97	95	98	100

Los valores indicados son % de recuperación de pirofosfato.

Los valores están redondeados a los números enteros más cercanos.

Resultados obtenidos antes de la esterilización.

N/A = no aplicable

N/TRIS = Sin Tris

Pirofosfato disódico no esterilizado (Tabla 3):

- Los valores de recuperación fueron del 95% para todos los tampones con un pH 6 o superior.
- Los valores de recuperación con citrato a pH 4 o 5 fueron del 81% y el 89%, respectivamente, y oscilaron entre el 90 y el 102% en los demás tampones con este intervalo de valores de pH bajos.
- No hay ninguna diferencia en la recuperación entre el bicarbonato con y sin TRIS y, en el caso del lactato, los valores son similares o ligeramente más altos con TRIS.

10 **Tabla 4 Valores de recuperación de pirofosfato disódico (esterilizado) en tiempo cero y después de almacenamiento a 40°C**

pH	Lac Sod	Lac Sod N/TRIS	BiC Sod	BiC Sod N/TRIS	Citrato	Piruvato
4	9	0	N/A	N/A	9	8
5	9	10	N/A	N/A	9	9
6	10	13	N/A	N/A	17	9
7	10 (11) [11]	33 (23) [23]	52 (51) [51]	71 (66) [70]	35 (35)	9 (12)
8	14 (14) [15]	42 (39) [39]	73 (72) [71]	84 (81) [83]	47 (47)	14 (17)
9	54 (47) [50]	58 (53) [53]	94 (94) [92]	92 (88) [91]	73 (73)	51 (56)
10	84 (80) [80]	71 (68) [66]	99 (98) [97]	97 (94) [97]	86 (86)	84 (89)

Los valores indicados son % de recuperación de pirofosfato.

Los valores están redondeados a los números enteros más cercanos.

Muestras esterilizadas a 121°C durante 40 minutos.

Los valores de las muestras almacenadas a 40°C durante 1 semana después de la esterilización están indicados con () mientras que los de las muestras después de dos meses están indicados en [].

N/A = no aplicable N/TRIS = Sin Tris

Pirofosfato disódico esterilizado (Tabla 4):

- No se observó ningún cambio en el pH después de la esterilización y se produjo un cambio de menos de 0,1 unidades de pH después de hasta dos meses de almacenamiento a 40°C con todas las soluciones.

- Se produjo menos de un 20% de recuperación de pirofosfato después de la esterilización con todos los tampones con pH 6 y menos, y menos de un 20% de recuperación con lactato con TRIS y con piruvato con pH 7 y 8.
- La recuperación después de la esterilización aumentó con un pH creciente, de pH 7 a 10, con todos los tampones.
- El bicarbonato produjo el mayor grado de recuperación después de la esterilización a cada pH de 7 a 10 y llegó a un 99% con pH 10. El bicarbonato sin TRIS produjo mayores recuperaciones que el bicarbonato con TRIS con pH 7 y 8.
- La recuperación después de la esterilización era similar para el lactato con TRIS y piruvato a pH 7 a 10.
- En el caso del citrato con pH 9 y 10 se observaron mayores niveles de recuperación después de la esterilización que con lactato con TRIS. Las recuperaciones después de la esterilización fueron similares en el caso del lactato sin TRIS y citrato, pH 7 y 8.
- El pirofosfato era estable durante 1 semana a 40°C con todos los tampones, con pH de 7 a 10, excepto en el caso del lactato sin TRIS con pH 7. Las soluciones con pH 4-6 no se analizaron después de una semana debido a las bajas recuperaciones después de la esterilización.

Tabla 5 Recuperación de pirofosfato de tetrapotasio (no esterilizado)

pH	Lac Sod.	BiC Sod.	Citrato	Piruvato
4	91	N/A	86	97
5	97	N/A	93	99
6	96	N/A	99	100
7	98	96	101	102
8	98	97	102	103
9	98	97	102	103
10	98	95	102	102

Los valores indicados son el % de recuperación del pirofosfato.
 Los valores están redondeados a los números enteros más cercanos.
 Resultados obtenidos antes de la esterilización.
 N/A = no aplicable

Pirofosfato tetrapotásico no esterilizado (Tabla 5):

- Las recuperaciones de pirofosfato tetrapotásico fueron similares a las recuperaciones de pirofosfato disódico con todos los tampones y todos los pH.

Tabla 6 Recuperaciones de pirofosfato tetrapotásico (esterilizado) y después de almacenamiento a 40°C

5

pH	Lac Sod.	BiC Sod.	Citrato	Piruvato
4	4	N/A	8	9
5	4	N/A	9	9
6	5	N/A	15	10
7	5 (9)	55 (52)	32 (32)	9 (14)
8	11 (12)	71 (70)	41 (41)	11 (15)
9	45 (44)	91 (90)	71 (71)	54 (52)
10	80 (77)	97 (96)	89 (90)	83 (79)

Los valores indicados son el % de recuperación del pirofosfato.
 Los valores están redondeados a los números enteros más cercanos.
 Muestras esterilizadas a 121°C durante 40 minutos.
 Las muestras almacenadas a 40°C durante 1 semana después de la esterilización se indican entre paréntesis.
 N/A = no aplicable N/TRIS = Sin Tris

Pirofosfato tetrapotásico esterilizado (Tabla 6):

- No se observó ningún cambio en el pH después de la esterilización y se produjo un cambio de menos de 0,1 unidades de pH después una semana de almacenamiento.
- Se produjo menos de un 20% de recuperación de pirofosfato después de la esterilización con todos los tampones con pH 6 y menos, al igual que lo observado en el caso del pirofosfato sódico.
- La recuperación después de la esterilización aumentó con un pH creciente, de pH 7 a 10, con todos los tampones, al igual que lo observado en el caso del pirofosfato disódico.
- El bicarbonato produjo el mayor grado de recuperación después de la esterilización con cada pH de 7 a 10, al igual que lo observado en el caso del pirofosfato disódico.
- El pirofosfato era estable durante 1 semana a 40°C con todos los tampones, con pH de 7 a 10. Las soluciones con pH 4-6 no se analizaron después de una semana debido a las bajas recuperaciones después de la esterilización.

Conclusión

No se produjo ningún cambio en el pH de las soluciones de las sales sódicas o potásicas después de la esterilización y después de una semana de almacenamiento a 40°C. Con un pH 6 o menor se observó una pérdida sustancial de pirofosfato tanto con las sales sódicas como con las potásicas durante la esterilización, con todos los tampones. Tanto las sales sódicas como las potásicas mostraron la mayor estabilidad durante la esterilización con bicarbonato con pH 9-10. Tanto las sales sódicas como las potásicas permanecieron inalteradas al ser almacenadas durante 1 semana a 40°C, con pH 7-10, con todos los tampones.

Se ha de entender que para los especialistas en la técnica serán evidentes diversos cambios y modificaciones de las realizaciones actualmente preferentes aquí descritas.

REIVINDICACIONES

1. Solución de diálisis esterilizada con calor que comprende un componente de diálisis seleccionado de entre el grupo consistente en agentes osmóticos, electrolitos y combinaciones de los mismos, una cantidad terapéuticamente eficaz de pirofosfato, un tampón que incluye bicarbonato, y un pH superior a 7, donde el tampón de bicarbonato y el pH superior a 7 estabilizan térmicamente el pirofosfato.
2. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende un concentrado.
3. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque la esterilización se lleva a cabo mediante una técnica seleccionada de entre el grupo consistente en autoclave, vapor y sus combinaciones.
4. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque el pirofosfato se selecciona de entre el grupo consistente en ácido pirofosfórico, sal pirofosfato y sus combinaciones.
5. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque el agente osmótico se selecciona de entre el grupo consistente en glucosa, polímeros de glucosa, derivados de polímeros de glucosa, ciclodextrinas, almidón modificado, hidroxietilalmidón, polioles, fructosa, aminoácidos, péptidos, proteínas, aminoazúcares, glicerol, N-acetilglucosamina (NAG) y combinaciones de los mismos.
6. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque el tampón comprende además un componente seleccionado de entre el grupo consistente en lactato, piruvato, acetato, citrato, tris, aminoácidos, péptidos, un producto intermedio del ciclo KREBS y combinaciones de los mismos.
7. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende al menos dos partes de diálisis alojadas por separado y porque el pirofosfato está presente en al menos una de las partes de diálisis y está esterilizado junto con dicha parte de diálisis.
8. Solución de diálisis según la reivindicación 7, caracterizada porque la parte de diálisis que comprende el pirofosfato tiene un pH superior a 7.
9. Solución de diálisis según la reivindicación 7, caracterizada porque la parte de diálisis que comprende el pirofosfato tiene un pH superior a 8.

10. Solución de diálisis según la reivindicación 7, caracterizada porque la parte de diálisis que comprende el pirofosfato tiene un pH superior a 9.
11. Solución de diálisis según la reivindicación 7, caracterizada porque los electrolitos están equilibrados entre la primera parte de diálisis y la segunda parte de diálisis.
12. Solución de diálisis según la reivindicación 1, caracterizada porque los electrolitos se seleccionan de entre el grupo consistente en sodio, potasio, magnesio, calcio, cloruro y combinaciones de los mismos.
13. Método para preparar una solución de diálisis, que comprende:
- preparar una solución de diálisis que comprende pirofosfato, un tampón que comprende bicarbonato, un pH superior a 7 y al menos un componente de diálisis seleccionado de entre el grupo consistente en un agente osmótico, un electrolito y combinaciones de los mismos, en la que el tampón bicarbonato y el pH superior a 7 estabilizan térmicamente el pirofosfato; y
- esterilizar con calor la solución de diálisis.
14. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque la solución de diálisis comprende un concentrado.
15. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque la esterilización se lleva a cabo mediante una técnica seleccionada de entre el grupo consistente en autoclave, vapor y sus combinaciones.
16. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque la solución de diálisis comprende al menos dos partes de diálisis alojadas por separado, comprendiendo cada parte de diálisis al menos un componente de diálisis seleccionado de entre el grupo consistente en un agente osmótico, un tampón, un electrolito y combinaciones de éstos, comprendiendo al menos una de las partes de diálisis el pirofosfato, y estando esterilizada al menos una de las partes de diálisis.
17. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque incluye la mezcla de las partes de diálisis para formar una solución de diálisis resultante.
18. Método según la reivindicación 16, caracterizado porque la parte de diálisis que comprende el pirofosfato está esterilizada y tiene un pH superior a 7.

- 5 **19.** Método según la reivindicación 18, caracterizado porque la parte de diálisis que comprende el pirofosfato incluye adicionalmente un tampón seleccionado de entre el grupo consistente en lactato, piruvato, acetato, citrato, tris, aminoácidos, péptidos, un producto intermedio del ciclo KREBS y combinaciones de los mismos.