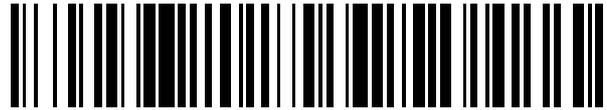


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 544**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2003 E 08011526 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 1967221**

54 Título: **Método para elaborar una disolución para la diálisis peritoneal**

30 Prioridad:

18.04.2002 DE 10217356

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

21.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZIMMECK, THOMAS DR.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 510 544 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).

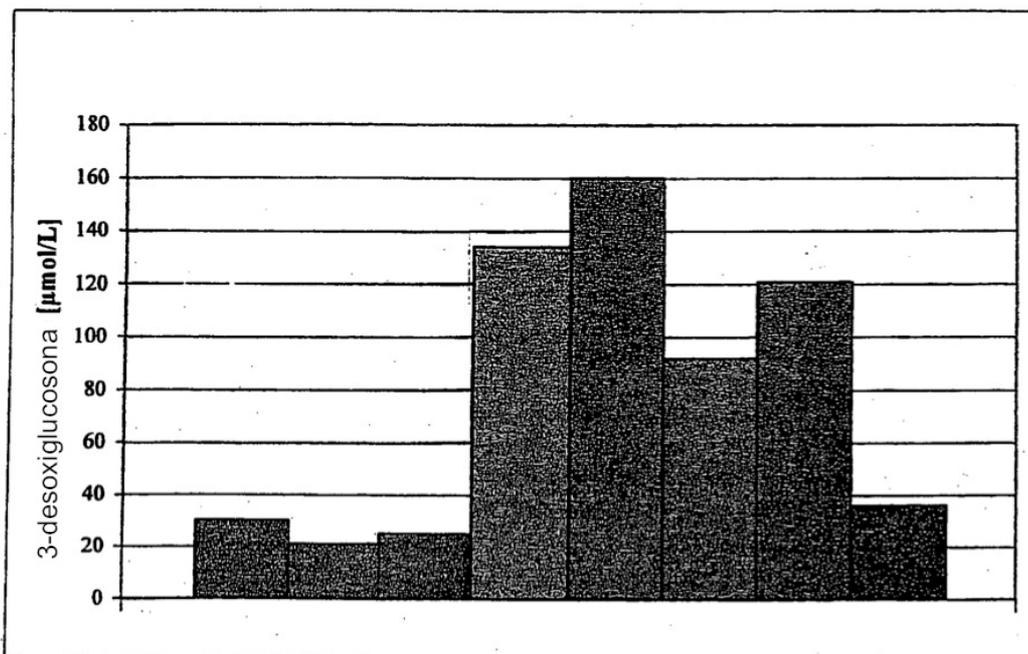
DESCRIPCIÓN

Método para elaborar una disolución para la diálisis peritoneal

La presente invención hace referencia a un método para elaborar una disolución para la diálisis peritoneal, de acuerdo con el concepto general de la reivindicación 1.

- 5 Las disoluciones para la diálisis peritoneal contienen principalmente tres componentes: El sistema tampón, electrolitos y un agente osmótico. Como agente osmótico, que sirve principalmente para disminuir el contenido de agua en la sangre en una concentración de eficacia osmótica, se suele emplear la glucosa, que muestra una adecuada osmolaridad y que además es compatible. Otra ventaja del empleo de la glucosa es el precio en comparación con otros agentes osmóticos que entran en consideración.
- 10 Sin embargo, una desventaja del empleo de glucosa consiste en que, en la esterilización por calor, ésta se carameliza e isomeriza o en que se forman productos de descomposición que desarrollan efectos dañinos en el cuerpo del paciente, por ejemplo, la reacción posterior con proteínas, lo que no es conveniente. Para prevenir estas desventajas, se conoce por la DE 197 48 290 A1 el empleo de una disolución de diálisis peritoneal compuesta por dos disoluciones individuales, donde se establece un valor pH inferior a 3,2 en la disolución individual que contiene la glucosa y las sales electrolíticas. Además, con el fin de obtener un valor pH compatible fisiológicamente en la mezcla de las disoluciones individuales, se revela la introducción de la sal de un ácido débil con pKa < 5 en una segunda disolución individual alcalina, excepto el bicarbonato que está en una concentración inferior. Estas dos disoluciones individuales se mezclan entre sí después de la esterilización por calor y después se suministra la mezcla al paciente. Con valores pH inferiores a 3,2, puede impedirse en gran parte la descomposición de glucosa.
- 20 Además del empleo conocido de la glucosa como agente osmótico, se conoce, por ejemplo, por la WO 83/00087 el empleo de polímeros de glucosa como sustituyentes o como aditivos de la glucosa. Los polímeros de glucosa se emplean especialmente para tiempos de espera largos en las disoluciones de diálisis peritoneal, ya que muestran un perfil de ultrafiltración adecuado. Debido a la velocidad de difusión relativamente lenta de los polímeros de glucosa, al contrario que la glucosa, se mantiene principalmente la osmolaridad durante el tratamiento. Además, disminuye la carga del paciente con glucosa, lo que resulta especialmente ventajoso en pacientes con diabetes.

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



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

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

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

20 La patente EP 0 564 672 revela además, una disolución acuosa para diálisis peritoneal, que se obtiene a partir de dos disoluciones individuales, en donde el valor pH de la primera disolución individual se encuentra en el rango de entre 4,5 y 5,8. La patente EP 0 602 585 A2 hace referencia a disoluciones para diálisis peritoneal, que contienen almidón de hidroxietilo como sustancia de eficacia osmótica.

25 Por tanto, el objeto de la presente invención es proporcionar un método para la elaboración de una disolución de diálisis peritoneal, en donde los polímeros de glucosa y/o derivados de polímero de glucosa que contiene la disolución, no se someten a ninguna descomposición similar a la de la glucosa en el almacenamiento ni en la esterilización por calor, y tampoco se hidrolizan, y en donde la disolución presenta un valor pH de mezcla en el rango neutral.

30 El objeto mencionado se soluciona según la invención, mediante un método de acuerdo con la reivindicación 1. Resulta particularmente ventajoso, cuando el valor pH de la primera disolución individual es de 4,2. Con estos valores pH, apenas se observa una descomposición de polímeros. Esto vale especialmente para un valor pH de 4,0. Las unidades pH 0,2 para el valor preferido de 4,2, se determinan como medida adicional de seguridad, para la posible formación de ácidos durante la esterilización y el almacenamiento. En el margen pH requerido, no tiene lugar ni la hidrólisis del agente osmótico ni la descomposición similar a la de la glucosa en un margen considerable. El agente osmótico sólo puede formarse mediante el polímero de glucosa y/o el derivado de polímero de glucosa. También es posible incluir otras sustancias de eficacia osmótica.

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

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

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

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

Con una acidez de 0,2 mmol/l, la concentración de bicarbonato óptima es de 0,5 a 2,0 mmol/l en compartimientos del mismo tamaño de una bolsa de dos cámaras. Por tanto, la concentración de bicarbonato puede estar en un margen cuyo límite inferior está conformado por la mitad de la concentración de bicarbonato determinada según la

reivindicación 6 y cuyo margen superior está conformado por el doble de la concentración de bicarbonato determinada según la reivindicación 6.

5 En otro acondicionamiento de la presente invención, está previsto que el tampón contenga la sal de un ácido débil, preferiblemente el lactato. El valor pKa del ácido débil puede ser < 5 . Puede preverse que el tampón contenga una mezcla, por ejemplo, de bicarbonato y de sal de un ácido débil, por ejemplo, el lactato. Si se mantiene un contenido bajo de bicarbonato, por ejemplo, ≤ 10 mmol/l, como se propone en la DE 197 48 290 A1, resultará una ventaja que la presión del CO_2 en la bolsa de almacenamiento sea baja, de modo que no deba preverse ninguna medida de previsión especial en cuanto a la película de la bolsa. En este caso, puede emplearse una película de poliolefina común como barrera a CO_2 .

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

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

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

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

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

Exceso de H^+ [mmol/l]: 0,05 - 0,1

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

En otro acondicionamiento de la presente invención, está previsto que la concentración de bicarbonato de la segunda disolución individual esté en un margen entre 0,5 y 2,0 mmol/l, que preferiblemente sea 1,0 mmol/l.

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

La bolsa de dos cámaras es preferentemente una bolsa de plástico. La bolsa mencionada presenta, al menos, una primera cámara y una segunda cámara, en donde la primera disolución individual se recoge en la primera cámara y la segunda disolución individual, en la segunda cámara. Se proporcionan medios con los que las dos cámaras se separan una de otra y con cuyo accionamiento puede mezclarse el contenido de las dos cámaras. La primera y la
30 segunda cámara se encuentran dispuestas de manera adyacente entre sí. Se prevé una soldadura que separa las cámaras y que se abre por presión en una de las cámaras. La soldadura se abre por presión en una de las cámaras llenas de líquido, de modo que el contenido de las dos cámaras pueda mezclarse y, por último, se administra la mezcla al paciente.

35 A continuación, se proporciona un ejemplo para la elaboración según la invención, de una disolución:

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

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

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

Concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera disolución individual [mmol/l] x V_A/V_B ,

ES 2 510 544 T3

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

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

10 A continuación, las disoluciones individuales elaboradas de este modo se filtran a través de un filtro estéril de membrana en un depósito de refrigeración. Después de un control de la preparación y de la validación de la disolución, ésta se introduce en una bolsa de película multicapa de dos cámaras, donde la primera disolución individual se introduce en la primera cámara y la segunda disolución individual se introduce en la segunda cámara. Las cámaras se separan una de la otra mediante una soldadura. Cada compartimiento se cierra con un conector. Después se envuelve la bolsa de dos cámaras en una bolsa exterior y se esteriliza a 121°C de calor. Después de la esterilización por calor, se abre al menos parcialmente la soldadura por presión en una de las cámaras, por lo que las disoluciones se mezclan y se obtiene un valor pH de mezcla en un margen de 6,8 a 7,0, preferiblemente de 6,8.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para la elaboración de una disolución para la diálisis peritoneal, mediante el mezclado de una primera y una segunda disolución individual, en donde la primera y la segunda disolución individual están almacenadas por separado en una bolsa de dos cámaras caracterizado porque la elaboración de la primera disolución individual comprende la disolución de un polímero de glucosa y/o un derivado de polímero de glucosa, y el ajuste del valor pH en el rango de entre 4 y 4,3,
- porque la elaboración de la segunda disolución individual comprende la disolución de un tampón que amortigua en un valor pH de aproximadamente 7,
- porque se adicionan además sales electrolíticas para la primera disolución individual,
- 10 porque las disoluciones individuales se esterilizan con calor,
- porque la primera y la segunda disolución individual se cargan en dos cámaras separadas de la bolsa de dos cámaras, que preferentemente se encuentran separadas una de otra mediante una soldadura,
- porque se ejerce presión sobre una cámara, de manera que se mezcle el contenido de ambas cámaras entre sí.
- 15 2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el valor pH de la primera disolución individual, se ajusta en el rango de entre 4,1 y 4,3, y preferentemente en 4,2.
3. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el derivado de polímero de glucosa es un almidón de hidroxietilo.
4. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la elaboración de la primera disolución individual comprende además la adición de iones de calcio, iones de sodio, iones de magnesio, iones H⁺ en exceso, así como iones de cloruro.
- 20 5. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el tampón contiene bicarbonato.
6. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración de bicarbonato se ajusta dependiendo de la acidez de la primera disolución individual y según la fórmula: Concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera disolución individual [mmol/l] x V_A/V_B, donde V_A representa el volumen de la primera disolución individual y V_B, el volumen de la segunda disolución individual.
- 25 7. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la concentración de bicarbonato se ajusta en un rango cuyo límite inferior está conformado por la mitad de la concentración de bicarbonato determinada según la reivindicación 6, y cuyo límite superior está conformado por el doble de la concentración de bicarbonato mencionada.
- 30 8. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el tampón contiene la sal de un ácido débil, preferiblemente un lactato.
9. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el valor pH de la primera disolución individual se ajusta mediante la adición de un ácido compatible fisiológicamente, especialmente un ácido clorhídrico.
- 35 10. Método de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque los iones de calcio, iones de sodio, iones de magnesio, iones H⁺ en exceso, y los iones de cloruro, se adicionan en una cantidad tal, de manera que los iones mencionados se encuentran en la primera disolución individual, en las siguientes concentraciones:
- Iones de sodio [mmol/l]: 180 - 200
- 40 Iones de calcio [mmol/l]: 2 - 4
- Iones de magnesio [mmol/l]: 0,8 - 1,2
- Exceso de H⁺ [mmol/l]: 0,05 - 0,1
- Iones de cloruro [mmol/l]: 197 - 210

ES 2 510 544 T3

11. Método de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque a la segunda disolución individual se le adiciona bicarbonato en una cantidad tal, de manera que en la segunda disolución individual se encuentre en el rango de concentración de entre 0,5 y 2,0 mmol/l, preferentemente en una concentración de 1,0 mmol/l.
- 5 12. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la elaboración de la primera disolución individual, comprende la disolución en agua agitando, de cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, así como el polímero de glucosa y/o el derivado de polímero de glucosa, y ácido clorhídrico.
13. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la elaboración de la segunda disolución individual, comprende la disolución de hidrogenocarbonato de sodio, en agua agitando.
- 10 14. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que además comprende el filtrado de las disoluciones individuales, después de su elaboración, a través de un filtro estéril de membrana en un depósito de refrigeración.
- 15 15. Método de acuerdo con la reivindicación 14, que además comprende el llenado de la primera disolución individual en una cámara, y el llenado de la segunda disolución individual en otra cámara de la bolsa de dos cámaras.
- 15 16. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque las disoluciones individuales se esterilizan con calor en la bolsa de dos cámaras.