

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 031**

51 Int. Cl.:

A61K 31/724 (2006.01)

A61K 31/718 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2012 PCT/EP2012/003726**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2012 E 12758407 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2753338**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen almidón carboxilado**

30 Prioridad:

07.09.2011 DE 102011112526
07.09.2011 US 201161531828 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2017

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND
GMBH (100.0%)
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**FENN, DOMINIK y
SCHWEITZER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 598 031 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

Composiciones farmacéuticas que contienen almidón carboxilado

5 La presente invención hace referencia a composiciones farmacéuticas que contienen almidón carboxilado, así como a su utilización como agentes osmóticos, en particular para su uso en el tratamiento de insuficiencia renal crónica mediante diálisis.

10 Los compuestos osmóticamente activos (agentes osmóticos) se utilizan ampliamente en las áreas de la farmacia y la medicina. Los agentes osmóticos se utilizan por ejemplo para regular la tonicidad de medicamentos, en particular de medicamentos parenterales. De este modo, la presión osmótica del medicamento se regula hipotónicamente, hipertónicamente o isotónicamente, dependiendo de la utilización. Por ejemplo, la presión osmótica de una solución medicinal parenteral se ajusta a la presión osmótica de la sangre humana a través de la adición de un agente osmótico (soluciones isoosmóticas).

Además, en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica mediante diálisis, en particular en la diálisis peritoneal o en la hemodiálisis, los agentes osmóticos se utilizan para extraer agua excedente al paciente sometido a diálisis.

15 El procedimiento de la diálisis peritoneal se basa en el hecho de que una solución que contiene compuestos osmóticamente activos es introducida en la cavidad abdominal del paciente sometido a diálisis mediante un catéter. La solución mencionada se deja en la cavidad abdominal del paciente durante un tiempo determinado (generalmente algunas horas), desplegando allí su efecto osmótico; es decir, que al paciente se le extrae agua propia del cuerpo en la cavidad abdominal. Después de un período de permanencia determinado, la solución de diálisis peritoneal ahora diluida se deja salir mediante un catéter.

20 Este principio se emplea en diferentes métodos del tratamiento de diálisis peritoneal. Según la necesidad pueden utilizarse por ejemplos los métodos de la diálisis peritoneal intermitente (DPI), de la diálisis peritoneal intermitente nocturna (DPIN), de la diálisis peritoneal cíclica continua (DPCC) o de la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). En el caso de DPI, DPIN y CCPD se utilizan aparatos que ayudan al paciente durante la realización del procedimiento de diálisis peritoneal. La DPCA se trata de un procedimiento manual.

25 A través de la adición de compuestos osmóticamente activos debe garantizarse en particular que la presión osmótica de la solución de diálisis peritoneal sea lo suficientemente elevada durante todo el tiempo de permanencia en la cavidad abdominal, para extraer agua al paciente; es decir que el agua pasa desde el circuito del paciente hacia la cavidad abdominal (ultrafiltración).

30 Sin embargo, debido al paso del agua hacia la cavidad abdominal se produce forzosamente una dilución de la solución de diálisis peritoneal introducida. Dicha dilución tiene como consecuencia el hecho de que se reduce la concentración del compuesto osmóticamente activo y, con ello, también la presión osmótica de esa solución.

35 Si la presión osmótica de la solución de diálisis peritoneal se reduce debido a esa dilución, entonces esto a su vez tiene como consecuencia el hecho de que también se reduce el paso de agua hacia la cavidad abdominal que tiene lugar por unidad de tiempo, o de que posiblemente dicho paso se detenga por completo. En esos casos, con un tiempo de permanencia progresivo de la solución de diálisis peritoneal en la cavidad abdominal del paciente no tiene lugar ya por consiguiente una extracción de agua efectiva.

40 A través de la absorción de compuestos osmóticamente activos en la circulación sanguínea del paciente puede incluso invertirse la dirección del paso de agua, es decir que el agua pasa desde la cavidad abdominal hacia la circulación sanguínea del paciente (ultrafiltración negativa). Éste es el caso cuando la solución de diálisis peritoneal diluida en la cavidad abdominal presenta una presión osmótica menor que el agua propia del cuerpo (por ejemplo la sangre) del paciente.

45 La presión osmótica puede mantenerse durante un tiempo del tratamiento adecuado para la diálisis peritoneal añadiendo compuestos osmóticamente adecuados a la solución de diálisis peritoneal, de manera que durante el tiempo de permanencia de la solución en la cavidad abdominal no se produzca un retroceso excesivo de la ultrafiltración. De este modo se impide también en gran medida una ultrafiltración negativa.

Las soluciones utilizadas en el tratamiento de diálisis peritoneal, como compuestos osmóticamente activos, contienen generalmente monómeros o polímeros de azúcar, como por ejemplo glucosa o poliglucosa (por ejemplo derivados de almidón).

50 En la solicitud US 4,761,237 se revela una solución de diálisis peritoneal que contiene polímeros de glucosa de hidrolisato de almidón, con un grado de polimerización promedio de al menos 4.

La solicitud JP 8071146 hace referencia a una solución de diálisis peritoneal que contiene α o γ - ciclodextrina, derivados de 2-hidroxi etil éter-, 2-hidroxi propil éter-, 6-O-a-glucosil- o 6-O- α - maltosilo de α -, β - y γ - ciclodextrina.

Yoon y otros (J. Org. Chem. 1995, 60, 2792-2795) y Kuroda y otros (Tetrahedron Lett., 1989, 30 (51), 7225-7228) describen derivados de ciclodextrina.

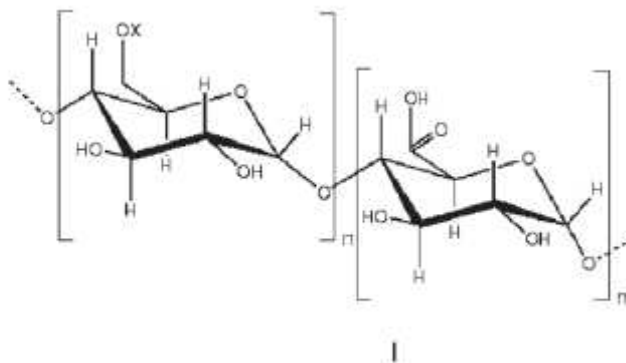
- 5 Rousseau y otros, en Tetrahedron Lett., 45 (2004) 8709-8711 y Chem. Eur. J. 2005, 11, 5094-5101, describen enzimas artificiales a base de derivados de ciclodextrina.

En la solicitud EP 1 051 183 se describe la utilización de un polímero de glucosa compuesto por D-sorbitol y D-glucit, así como de ácido glucónico, en el uso en la diálisis peritoneal.

En la solicitud US 4,339,433 se revela la utilización de polisacáridos de carboxi metilo como agente osmótico.

- 10 La solicitud WO 86/00228 hace referencia a la utilización de polianiones y policationes para el uso en la hemodiálisis y en la diálisis peritoneal.

La presente invención hace referencia al almidón carboxilado y a derivados del almidón carboxilado de la fórmula general I, donde n y m son números enteros superiores o iguales a 1, y donde X es H o una unidad de glucosa unida mediante un enlace α -1,6-glicosídico.



- 15 El almidón se compone de unidades de D - glucosa que están unidas unas a otras mediante enlaces glicosídicos. El almidón contiene aproximadamente 20-30% de amilosa y aproximadamente 70-80% de amilopectina. La amilosa se compone de cadenas lineales con estructura helicoidal, las cuales están unidas solamente mediante enlaces glicosídicos α -1,4. La amilopectina se compone de estructuras ramificadas con enlaces glicosídicos α -1,4 y α - 1,6.
- 20 Después de aproximadamente 30 enlaces glicosídicos α -1,4 se produce una ramificación mediante un enlace glicosídico α -1,6. El almidón representa por tanto un polímero unido principalmente a través de enlaces glicosídicos α -1,4. Los grupos hidroxilo en la posición C-6 no participan principalmente en los enlaces glicosídicos α -1,6 y pueden carboxilarse. "Principalmente" significa en este contexto al menos el 85%. Esto quiere decir que al menos el 85% de las unidades de glucosa están unidas exclusivamente mediante enlaces glicosídicos α -1,4.

- 25 Como ejemplo de un derivado de almidón puede mencionarse la icodextrina. La icodextrina es un polímero de glucosa soluble en agua, el cual se obtiene a partir del almidón, en donde las unidades de glucosa están unidas unas a otras principalmente mediante enlaces glicosídicos α -1,4-y en menos de un 10% mediante enlaces glicosídicos α - 1,6. La icodextrina posee generalmente una masa molar media de aproximadamente 13 000 a 19 000 Dalton (referido al peso molecular promedio), así como de aproximadamente 5 000 a 6 500 Dalton (referido al promedio en número, Mn).
- 30

Las variables m y n de la fórmula general I son números enteros superiores o iguales a 1. De este modo, la suma de m+n es mayor o igual a 2. En una forma de ejecución preferente, la suma de m+n preferentemente es mayor a 20, de forma especialmente preferente se ubica entre 20 y 250, en particular entre 25 y 150.

- 35 La masa molar media (referido al peso molecular promedio, Mw) del almidón carboxilado de acuerdo con la invención se ubica entre 5 y 30 kD. En una forma de ejecución preferente, la masa molar media (Mw) se ubica preferentemente entre 10 y 20 kD, en particular entre 13 y 19 kD.

La masa molar media (referido al promedio en número, Mn) del almidón carboxilado de acuerdo con la invención se ubica entre 2 y 12 kD. En una forma de ejecución preferente, la masa molar media (Mn) se ubica preferentemente entre 4 y 8 kD, en particular entre 5 y 7 kD.

El almidón carboxilado puede obtenerse por ejemplo a través de un método tal como el que ha sido publicado por T. Heinze y otros para producir celulosa carboxilada. (T. Heinze, M. Vieira, U. Heinze; New polymers based on cellulose; Lenzinger Berichte 79 (2000) 39-44).

- 5 El objeto de la presente invención consiste en proporcionar derivados de almidón que presenten una elevada solubilidad en agua, una efectividad osmótica mejorada y una ultrafiltración aumentada en comparación con los derivados de almidón del estado del arte, los cuales de este modo sean adecuados para composiciones farmacéuticas, en particular para el tratamiento de diálisis.

Dicho objeto se alcanzará a través de lo indicado en las reivindicaciones.

- 10 Los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención, en comparación con los derivados de almidón del estado del arte, se caracterizan por un patrón de sustitución más uniforme, es decir que se encuentran definidos con mayor precisión en cuanto a su estructura (por ejemplo menor proporción de diferentes isómeros posicionales; grado de oxidación uniforme).

Lo mencionado tiene como consecuencia la exclusión, en gran medida, de efectos secundarios no deseados que se basan en la presencia de los más diversos patrones de sustitución. Esto aumenta la seguridad para el paciente.

- 15 En particular, también la efectividad de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención puede atribuirse a compuestos definidos y no se basa en los efectos de una mezcla compleja de los más diversos derivados de almidón. También esto aumenta la seguridad para el paciente, facilitando en particular la evaluación de datos farmacológicos o clínicos.

- 20 Además, las mezclas de derivados de almidón carboxilados que sólo presentan una composición que puede reproducirse de forma limitada, pueden conducir a una posibilidad de reproducción insuficiente durante la determinación de datos experimentales, como por ejemplo al realizar experimentos farmacológicos o toxicológicos in vivo o ex vivo, así como al realizar estudios clínicos.

Los radicales ácidos -COOH pueden desprotonizarse, es decir que pueden estar presentes de forma aniónica, y con cationes - por ejemplo sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio -, pueden estar presentes como sal.

- 25 En el sentido de esta descripción, el término "grado de oxidación" se refiere al número de moles promedio del radical -COOH, referido a 1 mol de unidades de glucosa, las cuales no están unidas a otra unidad de glucosa mediante un enlace glicosídico α -1,6. El grado de oxidación puede adoptar valores de entre ≥ 0 y ≤ 1 . Un grado de oxidación de 0 corresponde al almidón no oxidado y un grado de oxidación de 1 significa que cada unidad de glucosa está oxidada en la posición 6.

- 30 En una forma de ejecución preferente, el grado de oxidación del almidón carboxilado de acuerdo a la invención es $\geq 0,01$ y ≤ 1 , donde preferentemente se sitúa entre $\geq 0,05$ y $\leq 0,98$, de forma especialmente preferente entre $\geq 0,1$ y $\leq 0,95$.

- 35 De manera preferente, una solución acuosa al 7,5 por ciento en peso de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención presenta una osmolaridad teórica (referido al promedio en número de la masa molar, Mn) de ≥ 5 mOsm/L, de manera más preferente superior a $\geq 7,5$ mOsm/L, de manera aún más preferente superior a ≥ 10 mOsm/L, del modo más preferente superior a $\geq 12,5$ mOsm/L y en particular superior a ≥ 15 mOsm/L.

Con el fin de esta descripción, la expresión "osmolaridad teórica" hace referencia a la osmolaridad calculada de forma teórica. Los métodos para calcular dicho valor son conocidos por el experto.

- 40 En una forma de ejecución preferente, la presión coloidosmótica de una solución de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención al 7,5 por ciento en peso es ≥ 50 mOsm/L o ≥ 60 mOsm/L, de manera preferente ≥ 70 mOsm/L o ≥ 80 mOsm/L, de manera aún más preferente ≥ 90 mOsm/L o ≥ 100 mOsm/L, del modo más preferente ≥ 110 mOsm/L o ≥ 120 mOsm/L y en particular ≥ 130 mOsm/L o ≥ 140 mOsm/L.

- 45 En otra forma de ejecución preferente, la presión coloidosmótica de la solución de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención al 7,5 por ciento en peso es ≥ 150 mOsm/L o ≥ 160 mOsm/L, de manera preferente ≥ 170 mOsm/L o ≥ 180 mOsm/L, de manera aún más preferente ≥ 190 mOsm/L o ≥ 200 mOsm/L, del modo más preferente ≥ 210 mOsm/L o ≥ 220 mOsm/L y en particular ≥ 230 mOsm/L o ≥ 240 mOsm/L.

- 50 En otra forma de ejecución preferente, la presión coloidosmótica de una solución de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención al 7,5 por ciento en peso se ubica entre 50 y 500 mOsm/L, de manera más preferente entre 75 mOsm/L y 400 mOsm/L, de manera aún más preferente entre 100 y 300 mOsm/L, del modo más preferente entre 110 mOsm/L y 275 mOsm/L y en particular entre 120 mOsm/L y 250 mOsm/L.

En otra forma de ejecución preferente, la presión coloidosmótica de una solución de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención al 7,5 por ciento en peso se ubica entre 100 y 500 mOsm/L, de manera más preferente entre 100 mOsm/L y 400 mOsm/L, de manera aún más preferente entre 100 y 350 mOsm/L, del modo más preferente entre 100 mOsm/L y 325 mOsm/L, y en particular entre 100 mOsm/L y 290 mOsm/L.

- 5 Con el fin de esta descripción, la expresión "presión coloidosmótica" hace referencia a la presión osmótica de la solución medida de forma experimental, la cual se compone de la presión osmótica y la presión oncótica. Los métodos adecuados para determinar experimentalmente dicho valor son conocidos por el experto.

- 10 La osmolaridad de una solución acuosa de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención al 7,5 por ciento en peso preferentemente es >5 mosm/kg, de manera más preferente $\geq 7,5$ mosm/kg, de manera aún más preferente ≥ 10 mosm/kg, del modo más preferente ≥ 12 mosm/kg y en particular ≥ 15 mosm/kg.

Con el fin de esta descripción, el término "osmolaridad" se refiere a la osmolaridad de la solución determinada experimentalmente mediante el descenso del punto de congelación. Los métodos para determinar el descenso del punto de congelación son conocidos por el experto.

- 15 La osmolaridad de una solución acuosa de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención al 7,5 por ciento en peso, determinada experimentalmente mediante el descenso del punto de congelación preferentemente es ≥ 15 mOsm/L, de forma más preferente ≥ 17 mOsm/L, de forma aún más preferente ≥ 19 mOsm/L, del modo más preferente ≥ 21 mOsm/L y en particular ≥ 23 mOsm/L.

En una forma de ejecución preferente, los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención se utilizan en el tratamiento de diálisis, preferentemente en el tratamiento de hemodiálisis o de diálisis peritoneal.

- 20 Los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención son adecuados en particular para la utilización en el tratamiento de diálisis peritoneal.

Otro objeto de la presente invención hace referencia a soluciones de diálisis que contienen al menos un almidón carboxilado de acuerdo con la invención o un derivado de almidón carboxilado de acuerdo con la invención.

- 25 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención es una solución de hemodiálisis o una solución de diálisis peritoneal. La solución de diálisis de acuerdo con la invención es en particular una solución de diálisis peritoneal.

Las formas de administración que se utilizan en el tratamiento de diálisis son preferentemente concentrados en sistemas de varios componentes o soluciones de diálisis listas para ser usadas.

- 30 Para los fines de la presente invención, la expresión "solución de diálisis" abarca una forma de administración lista para el uso, para el tratamiento de diálisis, es decir, una preparación líquida que es adecuada en sí misma para la aplicación. En particular, la solución de diálisis no debe ser diluida y/o mezclada con otras preparaciones antes de la aplicación.

- 35 A diferencia de las soluciones de diálisis antes descritas, los concentrados que pueden presentarse en forma líquida, semi-sólida o sólida son diluidos con agua o soluciones acuosas o son disueltos en agua o en soluciones acuosas antes de la aplicación. De manera análoga, los componentes de un sistema de varios componentes deben mezclarse entre sí antes de la aplicación para obtener una solución de diálisis lista para ser usada. Por consiguiente, los concentrados y los sistemas de varios componentes pueden considerarse como precursores de la solución de diálisis de acuerdo con la invención.

- 40 Preferentemente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención es una solución de hemodiálisis o una solución de diálisis peritoneal. Generalmente, las soluciones de hemodiálisis y de diálisis peritoneal contienen electrolitos en una concentración que esencialmente corresponde a la concentración de plasma - electrolito. Los electrolitos comprenden generalmente iones de sodio, potasio, calcio, magnesio y cloruro.

- 45 Las soluciones de diálisis poseen generalmente un valor pH fisiológicamente compatible. Preferentemente, esto se logra a través de soluciones tampón (sistemas tampón) que en sí mismas pueden contribuir al contenido total de electrolitos. Las soluciones tampón son preferentemente bicarbonato, lactato o piruvato.

Además, las soluciones de diálisis poseen generalmente una osmolaridad fisiológicamente compatible. Lo mencionado se alcanza generalmente a través de electrolitos contenidos en la solución de diálisis y de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención, los cuales son fisiológicamente compatibles en la concentración deseada como compuestos osmóticamente activos (agentes osmóticos).

La solución de diálisis de acuerdo con la invención posee una osmolaridad en el rango de preferentemente 200 a 550 mOsm/L.

5 En el caso de que la solución de diálisis de acuerdo con la invención sea una solución de hemodiálisis, la osmolaridad se ubica preferentemente entre 200 y 350 mOsm/L o entre 210 y 340 mOsm/L, de manera más preferente entre 220 y 330 mOsm/L, de manera aún más preferente entre 230 y 320 mOsm/L, del modo más preferente entre 240 y 310 mOsm/L y en particular entre 250 y 300 mOsm/L. Los métodos para medir la osmolaridad y la presión osmótica son conocidos por el experto. Por ejemplo, las mismas pueden determinarse con la ayuda de un osmómetro de membrana o con la ayuda de otros métodos de medición adecuados.

10 En el caso de que la solución de diálisis de acuerdo con la invención sea una solución de diálisis peritoneal, la osmolaridad se ubica preferentemente entre 200 y 570 mOsm/L o entre 210 y 560 mOsm/L, de manera más preferente entre 220 y 550 mOsm/L, de manera aún más preferente entre 230 y 540 mOsm/L, del modo más preferente entre 240 y 530 mOsm/L y en particular entre 250 y 520 mOsm/L. En una forma de ejecución preferente, la osmolaridad asciende a 250 ± 50 mOsm/L o 250 ± 45 mOsm/L, de manera más preferente a 250 ± 35 mOsm/L, de manera aún más preferente a 250 ± 25 mOsm/L, del modo más preferente a 250 ± 15 mOsm/L y en particular a 250 ± 10 mOsm/L. En otra forma de ejecución preferente, la osmolaridad asciende a 300 ± 50 mOsm/L o 300 ± 45 mOsm/L, de manera más preferente a 300 ± 35 mOsm/L, de manera aún más preferente a 300 ± 25 mOsm/L, del modo más preferente a 300 ± 15 mOsm/L y en particular a 300 ± 10 mOsm/L. En otra forma de ejecución preferente, la osmolaridad asciende a 350 ± 50 mOsm/L o 350 ± 45 mOsm/L, de manera más preferente a 350 ± 35 mOsm/L, de manera más preferente a 350 ± 25 mOsm/L, del modo más preferente a 350 ± 15 mOsm/L y en particular a 300 ± 10 mOsm/L. En otra forma de ejecución preferente, la osmolaridad asciende a 400 ± 50 mOsm/L o 400 ± 45 mOsm/L, de forma más preferente a 400 ± 35 mOsm/L, de manera aún más preferente a 400 ± 25 mOsm/L, del modo más preferente a 400 ± 15 mOsm/L y en particular a 300 ± 10 mOsm/L. En otra forma de ejecución preferente, la osmolaridad asciende a 450 ± 50 mOsm/L o 450 ± 45 mOsm/L, de manera preferente a 450 ± 35 mOsm/L, de manera aún más preferente a 450 ± 25 mOsm/L, del modo más preferente a 450 ± 15 mOsm/L y en particular a 450 ± 10 mOsm/L. En otra forma de ejecución preferente, la osmolaridad asciende a 500 ± 50 mOsm/L o 500 ± 45 mOsm/L, de manera preferente a 500 ± 35 mOsm/L, de manera aún más preferente a 500 ± 25 mOsm/L, del modo más preferente a 500 ± 15 mOsm/L y en particular a 500 ± 10 mOsm/L.

30 La solución de diálisis de acuerdo con la invención, de manera preferente, posee un valor pH de 4,0 a 8,0; de manera más preferente de 4,2 a 7,5; de manera aún más preferente de 4,4 a 6,8, del modo más preferente de 4,6 a 6,0 o de 4,8 a 5,5 y en particular de 5,0 a 5,2 o $5,0 \pm 0,1$; medido a temperatura ambiente (20 bis 23 °C). En una forma de ejecución preferente, el valor pH es $4,8 \pm 1,0$ o $4,8 \pm 0,8$, de manera preferente $4,8 \pm 0,7$ o $4,8 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $4,8 \pm 0,5$ o $4,8 \pm 0,4$, del modo más preferente $4,8 \pm 0,3$ o $4,8 \pm 0,2$ y en particular $4,8 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $5,0 \pm 1,0$ o $5,0 \pm 0,8$; de manera preferente $5,0 \pm 0,7$ o $5,0 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $5,0 \pm 0,5$ o $5,0 \pm 0,4$, del modo más preferente $5,0 \pm 0,3$ o $5,0 \pm 0,2$ y en particular $5,0 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $5,2 \pm 1,0$ o $5,2 \pm 0,8$, de manera preferente $5,2 \pm 0,7$ o $5,2 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $5,2 \pm 0,5$ o $5,2 \pm 0,4$, del modo más preferente $5,2 \pm 0,3$ o $5,2 \pm 0,2$ y en particular $5,2 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $5,5 \pm 1,0$ o $5,5 \pm 0,8$, de manera preferente $5,5 \pm 0,7$ o $5,5 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $5,5 \pm 0,5$ o $5,5 \pm 0,4$, del modo más preferente $5,5 \pm 0,3$ o $5,5 \pm 0,2$ y en particular $5,5 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $6,0 \pm 1,0$ o $6,0 \pm 0,8$; de manera preferente $6,0 \pm 0,7$ o $6,0 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $6,0 \pm 0,5$ o $6,0 \pm 0,4$, del modo más preferente $6,0 \pm 0,3$ o $6,0 \pm 0,2$ y en particular $6,0 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $6,5 \pm 1,0$ o $6,5 \pm 0,8$; de manera preferente $6,5 \pm 0,7$ o $6,5 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $6,5 \pm 0,5$ o $6,5 \pm 0,4$, del modo más preferente $6,5 \pm 0,3$ o $6,5 \pm 0,2$ y en particular $6,5 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $7,0 \pm 1,0$ o $7,0 \pm 0,8$; de manera preferente $7,0 \pm 0,7$ o $7,0 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $7,0 \pm 0,5$ o $7,0 \pm 0,4$, del modo más preferente $7,0 \pm 0,3$ o $7,0 \pm 0,2$ y en particular $7,0 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $7,4 \pm 1,0$ o $7,4 \pm 0,8$; de manera preferente $7,4 \pm 0,7$ o $7,4 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $7,4 \pm 0,5$ o $7,4 \pm 0,4$, del modo más preferente $7,4 \pm 0,3$ o $7,4 \pm 0,2$ y en particular $7,4 \pm 0,1$. En otra forma de ejecución preferente, el valor pH es $8,0 \pm 1,0$ o $8,0 \pm 0,8$; de manera preferente $8,0 \pm 0,7$ o $8,0 \pm 0,6$, de manera aún más preferente $8,0 \pm 0,5$ o $8,0 \pm 0,4$, del modo más preferente $8,0 \pm 0,3$ o $8,0 \pm 0,2$ y en particular $8,0 \pm 0,1$.

50 La solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene uno o varios (por ejemplo dos, tres, cuatro o cinco) derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención con diferentes grados de oxidación; donde los derivados de almidón carboxilado de acuerdo con la invención están definidos del modo antes descrito.

55 La solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención en una concentración total de preferentemente 0,001 mM a 10 M o de 0,01 a 1,0 M, de manera más preferente de 0,10 a 500 mM, de forma aún más preferente de 1,0 a 250 mM, del modo más preferente de 10 a 100 mM y en particular de 25 a 90 mM. En una forma de ejecución preferente, la concentración total es 25 ± 24 mM, de manera más preferente 25 ± 20 mM, de manera aún más preferente 25 ± 15 mM, del modo más preferente 25 ± 10 mM y en particular 25 ± 5 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración total es 50 ± 25 mM, de manera más preferente 50 ± 20 mM, de manera aún más preferente 50 ± 15 mM, del modo más preferente 50 ± 10 mM y en particular 50 ± 5 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración total es 75 ± 25 mM, de

manera más preferente 75 ± 20 mM, de manera aún más preferente 75 ± 15 mM, del modo más preferente 75 ± 10 mM y en particular 75 ± 5 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración total es 100 ± 25 mM, de manera más preferente 100 ± 20 mM, de manera aún más preferente 100 ± 15 mM, del modo más preferente 100 ± 10 mM y en particular 100 ± 5 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración total es 200 ± 25 mM, de manera más preferente 200 ± 20 mM, de manera aún más preferente 200 ± 15 mM, del modo más preferente 200 ± 10 mM y en particular 200 ± 5 mM. Preferentemente, la concentración total se calcula mediante el peso molecular medio de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención.

La solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención en una concentración en masa total de preferentemente 0,01 g/L a 1,0 kg/L, de manera más preferente de 0,1 a 750 g/L, de manera aún más preferente de 1,0 a 500 g/L, del modo más preferente de 10 a 250 g/L y en particular de 100 a 200 g/L. En una forma de ejecución preferente, la concentración en masa total es 25 ± 24 g/L, de manera más preferente 25 ± 20 g/L, de manera aún más preferente 25 ± 15 g/L, del modo más preferente 25 ± 10 g/L y en particular 25 ± 5 g/L. En otra forma de ejecución preferente, la concentración en masa total es 50 ± 25 g/L, de manera más preferente 50 ± 20 g/L, de manera aún más preferente 50 ± 15 g/L, del modo más preferente 50 ± 10 g/L y en particular 50 ± 5 g/L. En otra forma de ejecución preferente, la concentración en masa total es 75 ± 25 g/L, de manera más preferente 75 ± 20 g/L, de manera aún más preferente 75 ± 15 g/L, del modo más preferente 75 ± 10 g/L y en particular 75 ± 5 g/L. En otra forma de ejecución preferente, la concentración en masa total es 100 ± 25 g/L, de manera más preferente 100 ± 20 g/L, de manera aún más preferente 100 ± 15 g/L, del modo más preferente 100 ± 10 g/L y en particular 100 ± 5 g/L. En otra forma de ejecución preferente, la concentración en masa total es 200 ± 25 g/L, de manera más preferente 200 ± 20 g/L, de manera aún más preferente 200 ± 15 g/L, del modo más preferente 200 ± 10 g/L y en particular 200 ± 5 g/L.

La solución de diálisis de acuerdo con la invención puede contener también otras sustancias osmóticamente activas, como por ejemplo glucosa, poliglucosa, glucosa o poliglucosa reticuladas de forma transversal, manitol o glicerol.

Preferentemente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene uno o varios electrolitos.

En el sentido de la presente invención, la expresión "electrolito" hace referencia a una sustancia que contiene iones libres y conductividad eléctrica. De manera preferente, el electrolito se disocia completamente en cationes y aniones, sin modificar esencialmente el valor pH de una composición acuosa. Esa característica diferencia a los electrolitos de las sustancias tampón. Preferentemente, los electrolitos se presentan en una concentración que resulta en una disociación en agua esencialmente completa.

Los electrolitos considerados como preferentes se seleccionan del grupo de los metales alcalinos, como por ejemplo Na^+ y K^+ y de los metales alcalino-térreos, como por ejemplo Ca^{2+} y Mg^{2+} . Un anión considerado preferente es Cl^- .

La solución de diálisis de acuerdo con la invención puede contener otros aniones, como por ejemplo bicarbonato, dihidrógeno fosfato, hidrógeno fosfato, fosfato, acetato, lactato y piruvato; sin embargo, debido a su capacidad de sustancia tampón, en el sentido de la presente invención dichos aniones (en combinaciones adecuadas con cationes) no se denominan como electrolitos sino como sustancias tampón.

En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene iones de Na^+ . La concentración de iones de Na^+ , preferentemente se ubica entre 10 y 200 mM o entre 50 y 190 mM, de manera más preferente entre 100 y 180 mM o entre 110 y 170 mM, de forma aún más preferente entre 115 y 165 mM o entre 120 y 160 mM, del modo más preferente entre 125 y 155 mM y en particular entre 130 y 150 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene iones de Na^+ .

En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene iones de K^+ . La concentración de iones de K^+ , preferentemente, se ubica entre 0,10 y 20 mM, de manera más preferente entre 0,25 y 15 mM, de manera aún más preferente entre 0,50 y 10 mM, del modo más preferente entre 0,75 y 7,5 mM y en particular entre 1,0 y 5,0 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de iones de K^+ es $1,0 \pm 0,75$, $2,0 \pm 0,75$, $3,0 \pm 0,75$, $4,0 \pm 0,75$ o $5,0 \pm 0,75$ mM y en particular $1,0 \pm 0,50$, $2,0 \pm 0,50$, $3,0 \pm 0,50$, $4,0 \pm 0,50$ o $5,0 \pm 0,50$. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene iones de K^+ .

En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene iones de Ca^{2+} . La concentración de iones de Ca^{2+} se ubica preferentemente entre 0,1 y 3 mM, de manera más preferente entre 0,25 y 2,75 mM, de manera aún más preferente entre 0,5 y 2,5 mM, del modo más preferente entre 0,75 y 2,25 mM y en particular entre 1 y 2 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de iones de Ca^{2+} es de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75 o 2 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene iones de Ca^{2+} .

5 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene iones de Mg^{2+} . La concentración de iones de Mg^{2+} se ubica preferentemente entre 0,01 y 1 mM, de manera más preferente entre 0,05 y 0,75 mM, de manera aún más preferente entre 0,1 y 0,5 mM, del modo más preferente entre 0,15 y 0,4 mM y en particular entre 0,2 y 0,3 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de iones de Mg^{2+} es de 0,05, 0,075, 0,1, 0,2, 0,25, 0,50 o 0,75 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene iones de Mg^{2+} .

10 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene iones de Cl^- . La concentración de iones de Cl^- preferentemente, se ubica entre 10 y 300 mM, de manera más preferente entre 25 y 250 mM, de manera aún más preferente entre 50 y 200 mM, del modo más preferente entre 75 y 150 mM y en particular entre 80 y 125 mM. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de iones de Cl^- es de 100 ± 50 mM, de manera más preferente de 100 ± 25 mM, del modo más preferente de 100 ± 10 mM y en particular de 96 ± 4 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene iones de Cl^- .

Preferentemente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención contiene una o varias sustancias tampón.

15 Las sustancias tampón adecuadas son conocidas por el experto. Por lo general, las sustancias tampón comprenden sales de lactato, de bicarbonato, de carbonato, de dihidrógeno fosfato, de hidrógeno fosfato, de fosfato de piruvato, de citrato, de isocitrato, de succinato, de fumarato, de acetato y de lactato. El experto tiene conocimiento de que el catión correspondiente de los aniones antes mencionados forma parte de la sustancia tampón, la cual se utiliza para regular el valor pH (por ejemplo Na^+ como parte de la sustancia tampón $NaHCO_3$). Sin embargo, cuando la sal de la sustancia tampón se ha disociado en agua presenta también el efecto de un electrolito. Para los fines de esta descripción, las concentraciones de cationes o aniones y la concentración total de iones se calculan independientemente de si los mismos se utilizan como parte de electrolitos, de sustancias tampón o de otros compuestos (por ejemplo como sales de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención).

25 En una forma de ejecución preferente, la sustancia tampón contiene bicarbonato. El bicarbonato se trata de un sistema tampón bien compatible que en el medio alcalino se encuentra en equilibrio con el carbonato y en el medio ácido se encuentra en equilibrio con H_2CO_3 así como con CO_2 . Junto con el bicarbonato pueden utilizarse también otros sistemas tampón que presentan un efecto tampón en el rango de pH 5 a pH 7,6 y en particular en el rango de pH 7,6, 7,4, 7,2 y/o 7,0; por ejemplo también compuestos que en el cuerpo pueden metabolizarse produciendo bicarbonato, como lactato o piruvato.

30 En otra forma de ejecución preferente, la sustancia tampón contiene la sal de un ácido débil, por ejemplo lactato. El nivel de acidez (pKs) del ácido débil preferentemente es ≤ 5 . El sistema tampón puede ser también una mezcla de sustancias con efecto tampón, por ejemplo una mezcla que contiene bicarbonato y una sal de un ácido débil (por ejemplo lactato). Una concentración reducida de bicarbonato ofrece la ventaja de que la presión de CO_2 es reducida en el recipiente.

35 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención es tamponada a través de bicarbonato. De manera preferente, la concentración de bicarbonato se ubica preferentemente entre 1,0 y 200 mM, de manera más preferente entre 2,5 y 150 mM, de manera aún más preferente entre 5 y 100 mM, del modo más preferente entre 5 y 75 mM o entre 10 y 50 mM y en particular entre 20 y 30 mM. En una forma de ejecución preferente, la concentración de bicarbonato es de 25 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene bicarbonato.

45 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención es tamponada a través de lactato. De manera preferente, la concentración de lactato se ubica preferentemente entre 1,0 y 200 mM, de manera más preferente entre 2,5 y 150 mM, de manera aún más preferente entre 5 y 100 mM, del modo más preferente entre 10 y 50 mM o entre 10 y 25 mM y en particular asciende a 15 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene lactato.

50 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención es tamponada a través de acetato. De manera preferente, la concentración de acetato se ubica preferentemente entre 1,0 y 100 mM, de manera más preferente entre 1,0 y 50 mM, de manera aún más preferente entre 1,0 y 25 mM, del modo más preferente entre 1,0 y 10 mM o entre 2,0 y 7,5 mM y en particular entre 2,5 y 7,0 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención no contiene acetato.

El volumen total de solución de diálisis no está limitado. Generalmente, el volumen asciende a varios litros (volumen de administración adecuado para un paciente) y hasta algunos cientos de litros (volumen de almacenamiento adecuado para más de un paciente).

Del modo antes indicado, en el sentido de la presente invención, la expresión "solución de diálisis" se entiende como una solución de diálisis lista para ser usada, es decir que la solución de diálisis puede ser utilizada directamente para el tratamiento de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

5 En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis de acuerdo con la invención es una solución de diálisis peritoneal, tal como se describió anteriormente.

10 La solución de diálisis peritoneal se encuentra ajustada bioquímicamente, de manera que la misma esencialmente corrige la acidosis metabólica asociada a la insuficiencia renal. La solución de diálisis peritoneal contiene bicarbonato, preferentemente en concentraciones aproximadamente fisiológicas. En una forma de ejecución preferente, la solución de diálisis peritoneal contiene bicarbonato en una concentración de aproximadamente 20 a 30 mM. En otra forma de ejecución preferente, la solución de diálisis peritoneal contiene una concentración de bicarbonato de 25 mM.

Además, la solución de diálisis peritoneal contiene preferentemente dióxido de carbono con una presión parcial (p_{CO_2}) inferior a 60 mmHg. En una forma de ejecución preferente, p_{CO_2} de la solución de diálisis peritoneal es esencialmente igual a p_{CO_2} , la cual es medida en los vasos sanguíneos.

15 Además, la solución de diálisis peritoneal presenta preferentemente un valor pH 7,4. Por consiguiente, la solución de diálisis peritoneal es una solución fisiológicamente compatible.

20 La solución de diálisis peritoneal contiene preferentemente un ácido débil con un $pK_s \leq 5$. Preferentemente, los ácidos débiles son compuestos que se presentan en el metabolismo de glucosa como productos fisiológicos del metabolismo. De manera preferente, el ácido débil se selecciona del grupo compuesto por lactato, piruvato, citrato, isocitrato, cetoglutarato, succinato, fumarato, malato y oxaloacetato. Esos ácidos pueden estar contenidos en la solución de diálisis peritoneal solos o como una mezcla. Los ácidos débiles están contenidos en la solución de diálisis peritoneal preferentemente en una concentración de 10 a 20 mEq/L, y esencialmente como sales de sodio. En la solución de diálisis peritoneal, el ácido débil está contenido preferentemente en una cantidad que corresponde a la producción de hidrógeno metabólica diaria de aproximadamente 1 mEq/kg/día.

25 La solución de diálisis peritoneal contiene al menos un almidón carboxilado de acuerdo con la invención o un derivado de almidón carboxilado de acuerdo con la invención, del modo antes definido.

30 Preferentemente, la solución de diálisis peritoneal contiene una concentración de bicarbonato y presenta una p_{CO_2} , tal como la que se mide en pacientes sanos, sin insuficiencia renal. El ácido débil se difunde a lo largo del gradiente de concentración, desde la solución de diálisis hacia la sangre del paciente que se encuentra sometido a diálisis, corrigiendo así la acidosis metabólica del paciente sometido a diálisis.

35 Otro objeto de la presente invención hace referencia a sistemas de varios componentes para la producción de las soluciones de diálisis listas para el uso, antes descritas. De manera preferente, la producción tiene lugar del modo descrito en detalle, es decir, siguiendo las instrucciones correspondientes (protocolo). La producción mencionada puede tener lugar de forma manual, por ejemplo mezclando componentes individuales o diluyendo un componente con agua. Sin embargo, la producción puede realizarse también de forma automatizada, por ejemplo mediante un dispositivo adecuado para ese proceso, el cual puede adquirirse a través del comercio. La preparación no debe conducir forzosamente a una solución de diálisis con una composición estática (constante), sino que también puede conducir a una solución de diálisis que modifica continuamente su composición, donde dicha modificación puede ser controlada a través de un dispositivo adecuado. A modo de ejemplo, el almidón carboxilado de acuerdo con la invención puede estar contenido en una solución de diálisis que se diluye continuamente durante el tratamiento de diálisis, de manera que el paciente se encuentra expuesto a una concentración decreciente de almidón carboxilado

En una forma de ejecución preferente, las soluciones de diálisis de acuerdo con la invención son adecuadas para la utilización en el tratamiento de la insuficiencia renal.

45 En otra forma de ejecución preferente, las soluciones de diálisis de acuerdo con la invención son adecuadas para la utilización en el tratamiento de diálisis.

En otra forma de ejecución preferente, las soluciones de diálisis de acuerdo con la invención son adecuadas para la utilización en el tratamiento de hemodiálisis y/o de diálisis peritoneal.

Otro objeto de la presente invención hace referencia a un kit configurado para producir la solución de diálisis de acuerdo con la invención, donde el kit comprende

50 - un primer componente que es una solución estéril, contiene un ácido y presenta un valor $pH \leq 6,0$,

- un segundo componente que es una solución estéril, contiene una sustancia tampón y presenta un valor pH $\geq 7,0$; y

- eventualmente uno u otros varios componentes,

5 donde al menos uno de los dos componentes contiene un derivado de almidón carboxilado de acuerdo con la invención y la producción de la solución de diálisis de acuerdo con la invención tiene lugar a través del mezclado del primer componente con el segundo componente y eventualmente con el/los otro/s componente/s.

El kit comprende al menos un primer componente y un segundo componente. El kit puede comprender también otros componentes, por ejemplo un tercer y un cuarto componente. De manera preferente, el kit consta de dos componentes que preferentemente son distintos el uno del otro.

10 En el sentido de la presente invención, la expresión "componente" comprende composiciones líquidas, semi-sólidas o sólidas que pueden ser iguales o distintas unas con respecto a otras, donde la solución de diálisis de acuerdo con la invención, lista para ser usada, se obtiene a través del mezclado de todos los componentes del kit. Preferentemente, un componente individual contiene una parte de los constituyentes que están contenidos en la solución de diálisis lista para ser usada.

15 El primer y el segundo componente, de manera independiente uno con respecto a otro, pueden ser sólidos, semi-sólidos o líquidos. En el caso de que los componentes sean líquidos, los mismos pueden ser soluciones o dispersiones (por ejemplo dispersiones o suspensiones).

20 En una forma de ejecución preferente el primer componente es líquido, preferentemente agua pura o una solución acuosa, y el segundo componente es igualmente líquido. En otra forma de ejecución preferente el primer componente es líquido, preferentemente agua pura o una solución acuosa, y el segundo componente es sólido, preferentemente una mezcla en forma de polvo.

Preferentemente, el primer componente es una solución que contiene sustancias osmóticamente activas (por ejemplo derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención), iones de calcio, iones de magnesio, iones de hidronio e iones de cloruro.

25 El kit de acuerdo con la invención puede estar realizado de diferentes formas. A modo de ejemplo, los componentes individuales pueden estar presentes en recipientes separados unos de otros (por ejemplo en bolsas individuales). Sin embargo, de manera preferente, el kit de acuerdo con la invención es un envase, como por ejemplo un sistema de recipientes de varias cámaras (por ejemplo un sistema de recipientes de varias cámaras flexible o rígido) preferentemente un sistema flexible de bolsas de varias cámaras.

30 El kit de acuerdo con la invención consiste preferentemente en un sistema de recipientes de varias cámaras que contiene en cámaras el primer componente, el segundo componente y eventualmente uno u otros varios componentes, donde dichas cámaras están separadas unas de otras a través de sistemas divisores separables o rompibles (por ejemplo piezas separadoras rompibles), donde el primer componente, el segundo componente y eventualmente uno u otros varios componentes pueden mezclarse unos con otros después de separarse o romperse el sistema separador, para obtener la solución de diálisis de acuerdo con la invención.

35 El recipiente de varias cámaras puede presentarse como envase plástico (por ejemplo una bolsa plástica de varias cámaras), el cual respectivamente contiene una cámara separada para cada componente individual. Preferentemente, el envase plástico contiene las soluciones de los componentes individuales en cámaras que respectivamente están separadas unas de otras a través de elementos separadores.

40 El recipiente de varias cámaras es preferentemente una bolsa de dos cámaras que comprende un envase plástico con una primera cámara y con una segunda cámara, donde las cámaras están separadas unas de otras a través de un sistema divisor separable o rompible, donde la primera cámara contiene el primer componente y la segunda cámara contiene el segundo componente. La separación o la rotura del sistema divisor conducen al mezclado de los dos componentes, de manera que dicha mezcla da como resultado la solución de diálisis lista para ser usada. La primera y la segunda cámara, de manera preferente, están dispuestas de forma adyacente en el envase, donde se encuentran separadas una de otra a través del sistema divisor. El sistema divisor consiste preferentemente en una costura separadora (por ejemplo una costura de soldadura separable o rompible). La costura separadora preferentemente se abre aplicando una presión sobre una de las cámaras, donde a continuación la costura separadora se rompe o se separa, de manera que el contenido de las dos cámaras se mezcla y el resultado de la mezcla puede utilizarse como solución de diálisis lista para ser usada en el tratamiento de diálisis.

50

El primer componente del kit de acuerdo con la invención es una solución estéril que contiene un ácido y presenta un valor $\text{pH} \leq 6,0$; el segundo componente es igualmente una solución estéril que contiene una sustancia tampón y presenta un valor $\text{pH} \geq 7,0$.

5 Los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención pueden estar contenidos en el primer componente o en el segundo componente, y también en los dos componentes, en concentraciones iguales o diferentes. En una forma de ejecución preferente, el almidón carboxilado de acuerdo con la invención está contenido solamente en el primer componente (ácido). En otra forma de ejecución preferente, los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención están contenidos solamente en el segundo componente (básico). El primer componente y/o el segundo componente y/o eventualmente el(los) otro(s) componente(s) puede(n) contener uno o
10 varios electrolitos, pero también una sustancia tampón.

El experto tiene conocimiento de que el mezclado de los componentes individuales implica generalmente un efecto de dilución en el caso de que los componentes contengan los constituyentes en concentraciones diferentes. Por ejemplo, en el caso de que los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención estén contenidos exclusivamente en uno de los componentes, el mezclado de ese componente con al menos otro componente conduce a un aumento del volumen con respecto a la cantidad existente de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención y, con ello, a una dilución, es decir, a un descenso de la concentración de los derivados de almidón carboxilados; por consiguiente, el componente contiene los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención preferentemente en una concentración más elevada que la solución de diálisis lista para ser usada.

15 Preferentemente, la concentración de almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención en el componente se aproxima a la concentración de saturación a una temperatura de 5°C para asegurar una estabilidad de almacenamiento suficiente en el caso de temperaturas más elevadas.

En una forma de ejecución preferente, la concentración de masa total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón en el componente se ubica entre $0,01 \text{ g/L}$ y $1,0 \text{ kg/L}$, de manera más preferente entre $0,1$ y 750 g/L , de manera aún más preferente entre $1,0$ y 500 g/L , del modo más preferente entre 10 y 250 g/L y en particular entre 100 y 200 g/L . En otra forma de ejecución preferente, la concentración de masa total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón en el componente es $25 \pm 24 \text{ g/L}$, de manera más preferente $25 \pm 20 \text{ g/L}$, de manera aún más preferente $25 \pm 15 \text{ g/L}$, del modo más preferente $25 \pm 10 \text{ g/L}$ y en particular $25 \pm 5 \text{ g/L}$. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de masa total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón en el componente es $50 \pm 25 \text{ g/L}$, de manera más preferente $50 \pm 20 \text{ g/L}$, de manera aún más preferente $50 \pm 15 \text{ g/L}$, del modo más preferente $50 \pm 10 \text{ g/L}$ y en particular $50 \pm 5 \text{ g/L}$. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de masa total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón en el componente es $75 \pm 25 \text{ g/L}$, de manera más preferente $75 \pm 20 \text{ g/L}$, de manera aún más preferente $75 \pm 15 \text{ g/L}$, del modo más preferente $75 \pm 10 \text{ g/L}$ y en particular $75 \pm 5 \text{ g/L}$. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de masa total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón en el componente es $100 \pm 25 \text{ g/L}$, de manera más preferente $100 \pm 20 \text{ g/L}$, de manera aún más preferente $100 \pm 15 \text{ g/L}$, del modo más preferente $100 \pm 10 \text{ g/L}$ y en particular $100 \pm 5 \text{ g/L}$. En otra forma de ejecución preferente, la concentración de masa total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón en el componente es $200 \pm 25 \text{ g/L}$, de manera más preferente $200 \pm 20 \text{ g/L}$, de manera aún más preferente $200 \pm 15 \text{ g/L}$, del modo más preferente $200 \pm 10 \text{ g/L}$ y en particular $200 \pm 5 \text{ g/L}$.

En una forma de ejecución preferente, el segundo componente contiene la cantidad total del almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de los derivados de almidón carboxilados de acuerdo con la invención y una sustancia tampón adecuada que regula el valor pH del segundo componente por encima de $7,0$; de manera más preferente por encima de $7,5$; de manera aún más preferente por encima de $8,0$; del modo más preferente por encima de $8,5$; y en particular por encima de $9,0$. De manera preferente, lo mencionado puede alcanzarse a través de bicarbonato, el cual puede presentarse en forma de bicarbonato de sodio disociado y/o de bicarbonato de potasio. En otra forma de ejecución preferente el segundo componente es sólido y comprende una mezcla en forma de polvo que contiene al menos un almidón carboxilado de acuerdo con la invención o al menos un derivado de almidón carboxilado de acuerdo con la invención, y al menos una sustancia tampón, por ejemplo bicarbonato de sodio y/o de potasio.

La bolsa de varias cámaras preferentemente es adecuada para producir una solución de diálisis que puede utilizarse en el tratamiento de diálisis peritoneal, la cual contiene los siguientes constituyentes, preferentemente en las siguientes concentraciones:

55 Ca^{2+} $0,5$ a 5 mval/L ;
 Mg^{2+} 0 a $3,0 \text{ mval/L}$;

Cl^- 90,5 a 121 mval/L;

K^+ 0 a 4,0 mval/L;

HCO_3^- - 25 a 40 mval/L; donde

5 una cámara del sistema de bolsas de varias cámaras contiene un primer concentrado ácido y otra cámara contiene un segundo concentrado básico; donde el concentrado ácido contiene iones de Ca^{2+} y el concentrado básico contiene iones de HCO_3^- pero no contiene iones de Ca^{2+} ; y los dos concentrados son mezclados uno con otro después de la separación o de la rotura del sistema separador (por ejemplo costura separadora); donde el mezclado de los dos concentrados conduce a la producción de la solución de diálisis lista para ser usada y el pH de la solución de diálisis lista para ser usada se ubica entre 7,0 y 7,6.

10 Preferentemente, el concentrado básico contiene al menos un almidón carboxilado de acuerdo con la invención o al menos un derivado de almidón carboxilado de acuerdo con la invención y eventualmente glucosa y/o poliglucosa, mientras que el concentrado ácido no contiene almidón carboxilado de acuerdo con la invención, derivado de almidón carboxilado ni glucosa y/o poliglucosa.

15 De manera preferente, el concentrado básico contiene una cantidad de bicarbonato que conduce a una concentración de bicarbonato de la solución de diálisis lista para ser usada de al menos 20 mM. Preferentemente, la concentración de bicarbonato del componente básico es tan elevada que la solución de diálisis lista para ser usada presenta una concentración de bicarbonato de 25 mM.

El valor pH del segundo concentrado básico, tamponado, preferentemente se regula con ácido clorhídrico.

20 Preferentemente, los dos concentrados se mezclan uno con otro en una proporción en volumen de 10:1 a 1:10 o de 8:1 a 1:8, de manera más preferente de 5:1 a 1:5 o de 3:1 a 1:3, de manera aún más preferente de 2:1 a 1:2 y en particular de 1:1.

La bolsa de varias cámaras presenta preferentemente una lámina de barrera de gas, la cual impide que el CO_2 gaseoso se escape desde el sistema. Las láminas de barrera de gas son conocidas por el experto.

25 Un objeto preferente de la presente invención hace referencia a un método para producir una solución de diálisis, en donde la relación de mezcla deseada se alcanza automáticamente a través de una máquina de diálisis o de un ciclador de diálisis peritoneal.

Otro objeto de la presente invención hace referencia a la utilización de al menos un almidón carboxilado de acuerdo con la invención o de al menos un derivado de almidón carboxilado de acuerdo con la invención para producir la solución de diálisis de acuerdo con la invención (solución de hemodiálisis o solución de diálisis peritoneal).

30 Otro objeto de la presente invención hace referencia a la utilización del kit de acuerdo con la invención para producir la solución de diálisis de acuerdo con la invención (solución de hemodiálisis o solución de diálisis peritoneal).

Ejemplos

35 Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 fueron producidos en base a lo indicado por T. Heinze y otros (T. Heinze, M. Vieira, U. Heinze; New polymers based on cellulose; Lenzinger Berichte 79 (2000) 39-44). La analítica de las muestras tuvo lugar mediante cromatografía de filtración en gel (GPC), espectroscopía ^{13}C NMR y FTIR, análisis elemental y titulación conductimétrica. La icodextrina utilizada, según las mediciones GPC, posee una masa molar de aproximadamente 5800 g/mol (referido al promedio en número, Mn), así como de aproximadamente 16000 g/mol (referido al peso molecular promedio, Mw).

Ejemplo 1

40 En 3 l de agua destilada se mezclaron de forma sucesiva mediante agitación 50 g (0,309 mol) de icodextrina, 0,41 g de TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil- 1-piperidiniloxilo $2,63 \cdot 10^{-3}$ mol, correspondiente a: $8,5 \cdot 10^{-3}$ mol / mol AGU) y 2,86 g de NaBr (0,02781 mol, correspondiente a: 0,09 mol/mol AGU). La mezcla fue enfriada con un baño de hielo hasta alcanzar una temperatura de aproximadamente 1 °C. La mezcla presentó un valor pH de 5. A continuación se agregaron lentamente a modo de goteo, mediante agitación, 85 ml de una solución de NaOCl al 10 % en peso. En este caso se prosiguió como se indica a continuación. Al principio se agregó a modo de goteo solución hasta 45 alcanzar un pH de 10,8. El valor pH de la mezcla continuó siendo controlado. Tan pronto como el pH fue inferior a 10,8 se agregó a modo de goteo lentamente más solución de NaOCl. Después de una hora se obtuvo una solución

clara. El almidón carboxilado, a través del mezclado de la solución en 10 l de etanol, precipitó, fue separado mediante filtración, fue lavado con etanol/agua y fue secado al vacío a 50 °C.

Rendimiento: 50 g;

Grado de oxidación (DO, determinado mediante titulación conductimétrica): 0,21

5 Ejemplo 2

En 3 l de agua destilada se mezclaron de forma sucesiva mediante agitación 50 g (0,309 mol) de icodextrina, 0,41 g de TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil- -1-piperidiniloxilo $2,63 \cdot 10^{-3}$ mol, correspondiente a: $8,5 \cdot 10^{-3}$ mol / mol AGU) y 2,86 g de NaBr (0,02781 mol, correspondiente a: 0,09 mol/mol AGU). La mezcla fue enfriada con un baño de hielo hasta alcanzar una temperatura de aproximadamente 1 °C. La mezcla presentó un valor pH de 5. A continuación se agregaron lentamente a modo de goteo, mediante agitación, 640 ml de una solución de NaOCl al 10 % en peso. En este caso se prosiguió como se indica a continuación. Al principio se agregó a modo de goteo solución hasta alcanzar un pH de 10,8. El valor pH de la mezcla continuó siendo controlado. Tan pronto como el pH fue inferior a 10,8 se agregó a modo de goteo lentamente más solución de NaOCl. Después de una hora se obtuvo una solución clara. El almidón carboxilado, a través del mezclado de la solución en 10 l de etanol, precipitó, fue separado mediante filtración, fue lavado con etanol/agua y fue secado al vacío a 50 °C.

Rendimiento: 50 g;

Grado de oxidación (DO, determinado mediante titulación conductimétrica): 0,83

Ejemplo 3

En una prueba de comparación se analizó la actividad osmótica de los derivados de almidón carboxilados de los ejemplos 1 y 2, de la icodextrina no tratada, así como de la glucosa.

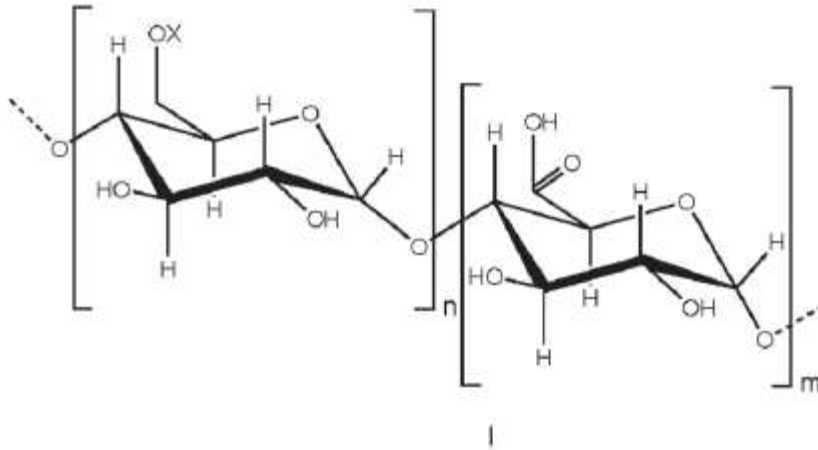
Para la prueba de comparación, un volumen de llenado de 10 ml de un agente osmótico en una concentración de 5% (m/m) en una solución de prueba con 1 mmol/l de Ca^{2+} , 0,5 mmol/l de Mg^{2+} , 138 mmol/l de Na^+ , 106 mmol/l de Cl^- y 35 mmol/l de lactato se colocó en un tubo flexible semipermeable (celulosa regenerada, peso molecular cortado (MWCO): 1000 Dalton, de la empresa Roth) y fue almacenado 24 horas bajo movimiento a una temperatura de 38°C en un baño de la misma solución de prueba. En distintos momentos se determinó el aumento del volumen de llenado del tubo flexible, el cual refleja el efecto osmótico del agente.

Los resultados de la prueba de comparación se representan en la figura 1 como diagrama.

En los almidones carboxilados según los ejemplos 1 y 2, el aumento del volumen, después de 24 horas, ascendió al 113%, así como al 134%, mientras que en el caso de la icodextrina ascendió al 51% y en el caso de la glucosa ascendió sólo al 11%. De este modo, los almidones carboxilados según los ejemplos 1 y 2 muestran un efecto osmótico más intenso en comparación con la glucosa y con la icodextrina.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de almidón carboxilados de la estructura general I



donde

5 X es H o una unidad de glucosa,

n y m son números enteros y son superiores o iguales a 1; y

el grado de oxidación referido al radical -COOH se ubica entre $\geq 0,0001$ y ≤ 1 , para la utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica mediante diálisis.

10 2. Derivados de almidón carboxilados según la reivindicación 1 para la utilización según la reivindicación 1, donde el grado de oxidación se ubica entre $>0,01$ y <1 .

3. Derivados de almidón carboxilados según la reivindicación 1 ó 2 para la utilización según la reivindicación 1, donde el grado de oxidación se ubica entre 0,05 y 0,98.

15 4. Derivados de almidón carboxilados según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3 para la utilización según la reivindicación 1, donde una solución acuosa con un 7,5 por ciento en peso del almidón carboxilado presenta una osmolaridad >3 mOsm/L.

5. Derivados de almidón carboxilados según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4 para la utilización en el tratamiento de insuficiencia renal crónica mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

6. Solución de diálisis que contiene al menos un derivado de almidón carboxilados según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4.

20 7. Kit configurado para producir la solución de diálisis según la reivindicación 6, el cual comprende

un primer componente que es una solución estéril, contiene un ácido y presenta un valor $\text{pH} \leq 6,0$,

un segundo componente que es una solución estéril, contiene una sustancia tampón y presenta un valor $\text{pH} \geq 7,0$,

eventualmente uno u otros varios componentes,

25 donde al menos uno de los dos componentes contiene un derivado de almidón carboxilado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, donde a través del mezclado del primer componente con el segundo componente y eventualmente con el otro o con los otros componentes se obtiene la solución de diálisis según la reivindicación 6.

8. Utilización de al menos un derivado de almidón carboxilado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5 o de un kit según la reivindicación 7 para producir la solución de diálisis según la reivindicación 6.

Fig. 1

