

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 100**

51 Int. Cl.:

**G05D 21/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2010 PCT/US2010/041431**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.01.2011 WO11006010**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2010 E 10797877 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2451376**

54 Título: **Procedimientos y sistemas para ajustar el pH de soluciones tampón médicas**

30 Prioridad:

**09.07.2009 US 270571 P  
15.07.2009 US 270999 P  
27.08.2009 US 275352 P  
08.09.2009 US 276137 P  
23.04.2010 US 766259**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.07.2018**

73 Titular/es:

**ONPHARMA, INC. (100.0%)  
400 Somerset Corporate Blvd.  
Bridgewater, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**STEPOVICH, MATTHEW, J.;  
FALKEL, MICHAEL, I. y  
NGUYEN, HARRY**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

**ES 2 675 100 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

Procedimientos y sistemas para ajustar el pH de soluciones tampón médicas

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención. La presente invención se refiere en general a procedimientos y sistemas para ajuste y control de pH. Más específicamente, la presente invención se refiere a procedimientos y sistemas para ajustar el pH de tampones y otras soluciones médicas con el fin de conseguir uniformidad entre una pluralidad de recipientes  
10 individuales.

Un tampón es una sustancia que minimiza el cambio en el pH de una solución cuando se añade un ácido o una base a la solución. Las soluciones tampón médicas contienen frecuentemente iones bicarbonato y se usan en numerosas aplicaciones médicas que incluyen antídotos, dialisatos, fluidos de reposición corporal, soluciones de irrigación  
15 corporal, perfusados cardíacos y muchos otros fines. Una de las soluciones médicas de tampón de bicarbonato más comúnmente usadas consiste en bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) mezclado con agua, que entre otras cosas, puede usarse como tampón de inyecciones parenterales a un pH más fisiológico antes de la inyección. De particular interés para la presente solicitud, las soluciones de bicarbonato pueden usarse como tampón de inyecciones de anestesia local ácidas para potenciar la eficacia anestésica, reducir el dolor de la inyección y limitar el traumatismo en los  
20 tejidos. Para el uso de bicarbonato de sodio como tampón de anestésicos locales, así como para otros usos médicos que incluyen, pero no se limitan al tratamiento de acidosis, es conveniente que las soluciones de bicarbonato de sodio se mantengan con precisión en o cerca de un pH conocido en particular. El uso de una solución tampón que tiene un pH conocido permite al profesional médico mezclar una proporción predeterminada de la solución tampón con la solución parenteral con el fin de conseguir un control preciso sobre el pH resultante de la solución parenteral,  
25 lo que tiene importantes ventajas con respecto al uso de una solución parenteral en la que el pH no se conozca con exactitud.

A modo de ejemplo, cuando se combina el 8,4% de solución tampón de bicarbonato de sodio con cartuchos disponibles comercialmente de lidocaína al 2% con epinefrina 1:100.000, el pH de la solución tampón tenderá a  
30 arrastrar el pH de la combinación, casi exclusivamente del pH de los cartuchos de anestésico disponibles comercialmente, de manera que un volumen relativamente pequeño de solución tampón tendrá un impacto desproporcionadamente grande en el pH de la solución combinada. Así, para conseguir una solución parenteral con un pH predecible, es importante que el pH de la solución tampón se conozca y se controle de manera precisa.

35 Los tampones de bicarbonato de sodio producidos comercialmente no producen paquetes de tampón con pH controlado con precisión. Por ejemplo, las soluciones tampón disponibles comercialmente recogen un intervalo de pH muy amplio en sus etiquetas, de manera que las soluciones de bicarbonato de sodio etiquetadas normalmente están comprendidas entre pH 7,0 y pH 8,5. Un ensayo de las soluciones de bicarbonato de sodio disponibles  
40 comercialmente realizado por los autores de la invención reveló un intervalo de pH comprendido entre 7,62 y 8,26, en un número de cartuchos de tampón de bicarbonato obtenidos comercialmente. Presumiblemente el intervalo real del producto disponible en el mercado es todavía más amplio que el intervalo mostrado en este ensayo.

En este contexto debe observarse que un tampón médico que tiene un pH real de 7,0 puede comportarse de manera significativamente diferente que un tampón médico que tiene un pH real de 8,5. Esto sucede con independencia de  
45 que el tampón médico esté diseñado para amortiguar el pH de los líquidos corporales, por ejemplo, en el tratamiento de la acidosis o de que el tampón médico esté diseñado para amortiguar el pH de una solución parenteral antes de su uso. En el ejemplo en el que un profesional usa solución de bicarbonato de sodio para amortiguar el anestésico y alcanzar un pH fisiológico, la proporción entre la solución tampón y la solución de anestésico será bastante diferente cuando el pH de la solución de bicarbonato es 7,0 que cuando el pH es 8,5. Así, los procedimientos de la técnica  
50 anterior de combinación de solución tampón con soluciones parenterales que dependen de añadir la misma proporción de solución tampón a la solución parenteral (con independencia del pH real del tampón) no llegarán de forma consistente al pH deseado para la solución parenteral con tampón.

Por estos motivos, sería conveniente proporcionar tampones empaquetados con pH controlados con precisión de  
55 manera que el pH en cada paquete individual sea sustancialmente idéntico y consistente. Sería conveniente además proporcionar procedimientos y sistemas para producir soluciones tampón empaquetadas que permitan la preparación de números ilimitados de paquetes, tales como cartuchos, cápsulas, carpules, viales y otros recipientes, cada uno de los cuales contiene un pH estable y conocido con precisión. Dichos procedimientos y sistemas deben proporcionar la preparación económica de dichos paquetes de tampón, permitir el almacenamiento de dichos  
60 paquetes durante periodos prolongados a la vez que se mantiene la estabilidad del pH y ser compatibles con los

protocolos y sistemas de esterilización. Al menos algunos de estos objetivos se cubrirán mediante las invenciones descritas a continuación.

2. Descripción de los antecedentes de la técnica. Se describen viales de vidrio y cartuchos para almacenar soluciones médicas en las patentes de EE. UU. N.º 1.757.809; 2.484.657; 4.259.956; 5.062.832; 5.137.528; 5.149.320; 5.226.901; 5.330.426 y 6.022.337. Se describen plumas de inyección que emplean cartuchos con fármacos en la patente de EE. UU. N.º 5.984.906. Se describen cartuchos con fármacos desechables de ejemplo en los que podría cargarse una solución tampón de acuerdo con la presente invención en la patente de EE. UU. N.º 5.603.695 y en la solicitud en tramitación del mismo cesionario US-2009/0.292.271 (n.º serie EE. UU. 12/406.670), donde las dos se incorporan en la presente memoria como referencia. Se describe un dispositivo para suministrar un agente de tampón en un cartucho de anestésico que usa una aguja de transferencia en la patente de EE. UU. N.º 5.603.695. Se describen dispositivos para mantener un gas disuelto en solución en una bolsa en las patentes de EE. UU. N.º 5.690.215; 5.610.170; y 4.513.015, y la publicación de patente de EE. UU. N.º 2007/0.265.593. Otras patentes y solicitudes de interés incluyen las patentes de EE. UU. N.º 2.604.095; 3.993.791; 4.154.820; 4.630.727; 4.654.204; 4.756.838; 4.959.175; 5.296.242; 5.383.324; 5.603.695; 5.609.838; 5.779.357 y la publicación de patente de EE. UU. N.º 2004/0.175.437. Las publicaciones de la bibliografía que describen anestésicos de tampón con proporciones ampliamente diferentes de soluciones de bicarbonato de sodio incluyen Ridenauer et al., *Anesth Prog*, vol. 48, págs. 9-15 (2000); Palmon et al., *Anesth Analg*, vol. 86, págs. 379-81 (1998); Metzinger et al., *Southern Med J*, vol. 87, n.º 2 (1994); Nelson, *Contracept*, vol. 55, pág. 299 (1995); Samdal, *Scand J Plast and Recons Surg and Hand Surg*, vol. 28, págs. 33-37 (1993); Master, *Br. J. Plast Surg*, vol. 51, pág. 385 (1998); Difazio y col., *Anesth Analg*, vol. 65, pág. 760 (1986); Fitton et al., *Br. J. Plast Surg*, vol. 49, págs. 404-08 (1996); Peterfreund et al., *Region Anesth*, vol. 14, n.º 6, pág. 265 (1989); Momsen et al., *Ugeskr Laeger*, vol. 162, n.º 33, pág. 4391 (2000); Schwab et al., *Am J Emerg Med*, vol. N.º 3 (1996); McGlone et al., *Arch Emerg Med*, vol. 7, págs. 65-68 (1990); Sapin P, et al., *Catheterization and Cardio Diag*, vol. 23, págs. 100-102 (1991).

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procedimientos y usos de sistemas para preparar inventarios de recipientes de soluciones médicas tampón de bicarbonato (tampones) que tienen un pH controlado con precisión con variabilidad mínima entre las soluciones en cualquier recipiente individual. Al proporcionar dichos inventarios de recipientes de tampón en los que el tampón en cada recipiente tiene un pH idéntico (dentro de una tolerancia muy pequeña, normalmente  $\pm -0,03$ ), los tampones pueden usarse para controlar el pH de otras soluciones médicas, como anestésicos locales, a un pH fisiológico predecible combinando un volumen predeterminado del tampón con la solución médica. De este modo, el pH tamponado del tampón y la solución médica combinados serán también controlados con precisión y predecibles, un resultado que no sería posible si el pH de la solución tampón no se controlara con precisión ni fuera predecible.

Las soluciones médicas de tampón de bicarbonato son tampones ácidos que se basan en la combinación de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) con agua para formar ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) que se disocia en un ion hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) y un ion bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ).

En soluciones médicas de tampón, incluidos anestésicos locales como lidocaína, articaína, prilocaína y mepivacaína, tanto la cantidad de la solución tampón como el pH de la solución tampón pueden tener un efecto significativo en el pH "tamponado" de las soluciones combinadas. Visto de forma diferente, la cantidad de solución tampón necesaria para estabilizar una solución médica en un pH objetivo en particular dependerá del pH de la solución tampón en sí. Así, un volumen medido de solución tampón no puede basarse en ajustar el pH de una solución médica hacia un pH objetivo cuando el pH real de la solución tampón varía significativamente con respecto a su pH normal, y el pH estabilizado de la solución médica tampón puede diferir significativamente con respecto al valor objetivo. Por el contrario, al proporcionar inventarios de soluciones médicas tampón que tienen valores de pH controlados con precisión y altamente predecibles de acuerdo con la presente invención, el usuario puede ajustar el pH de un anestésico local u otra solución médica de una forma altamente predecible combinando un volumen de tampón predeterminado o calculado con un volumen de solución médica dado.

En un primer aspecto de la presente invención, un procedimiento para ajustar pH de un tampón de bicarbonato en una pluralidad de recipientes de tampón comprende la colocación de cada uno de los recipientes en una cámara con los recipientes abiertos para exponer el tampón dentro de cada recipiente a una atmósfera que contiene dióxido de carbono en la cámara. La presión, la temperatura, el nivel de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y normalmente la humedad relativa dentro de la cámara están controlados en niveles seleccionados para proporcionar un pH de equilibrio objetivo del tampón. El mantenimiento de un nivel alto de humedad relativa limitará la evaporación de los recipientes. Por "equilibrio", se entiende que existe un equilibrio entre la presión parcial del  $\text{CO}_2$  disuelto en la solución tampón

dentro del recipiente y el CO<sub>2</sub> en gaseoso en la atmósfera de la cámara. Tal como se describe anteriormente, el pH de la solución de tampón de bicarbonato depende del equilibrio de cuatro vías entre CO<sub>2</sub>, ácido carbónico, iones hidrógeno y iones bicarbonato. Al proporcionar una fuente prácticamente ilimitada de CO<sub>2</sub> dentro de la cámara a presión y temperatura controladas, las cantidades de ácido carbónico y ion bicarbonato dentro de la solución tampón en cada recipiente se llevarán a valores de equilibrio que son exactamente iguales dentro de  $\pm 0,05$ , preferentemente dentro de  $\pm 0,03$ , y más preferentemente dentro de  $\pm 0,02$ . Para conseguir esta precisión, la concentración de CO<sub>2</sub> y la temperatura en la atmósfera dentro de la cámara deben controlarse minuciosamente. La atmósfera se mezclará preferentemente para asegurar que es sustancialmente constante en todas las regiones dentro de la cámara. Dicho mezclado puede conseguirse introduciendo y/o haciendo recircular gas de dióxido de carbono nuevo a través de la cámara y por el mezclado mecánico adicional del gas dentro de la cámara, tal como se describirá en más detalle más adelante. Opcionalmente, los recipientes pueden hacerse vibrar, agitarse o desplazarse de otro modo durante el equilibrado para mezclar la solución dentro de los recipientes y evitar que se formen gradientes de pH en los recipientes.

Los recipientes se mantienen en la atmósfera controlada de la cámara durante un tiempo suficiente para que el tampón en cada uno de los recipientes se equilibre con la atmósfera de dióxido de carbono para alcanzar el pH objetivo. Normalmente, la atmósfera de dióxido de carbono será al menos del 99 % en volumen; preferentemente el 99,9 % en volumen, con la máxima preferencia esencialmente dióxido de carbono puro (100 % en volumen). Estos valores de CO<sub>2</sub> se basan en un análisis en "seco" con el vapor de agua extraído. Sin embargo, en uso, la atmósfera tendrá normalmente una alta humedad relativa tal como se expone más adelante. El tiempo necesario para equilibrar y alcanzar el valor de equilibrio objetivo con todos los recipientes será normalmente de aproximadamente 36 horas, más normalmente aproximadamente 40 horas, y a menudo 42 horas o más. Cuando se usa dióxido de carbono al 100 % a una temperatura de aproximadamente 22,5 °C (72,5 °F), a presión atmosférica, puede conseguirse un pH de  $7,68 \pm 0,05$ . Después del cierre estanco, el procedimiento de esterilización al vapor (puesta en autoclave de los recipientes) puede tener un efecto adicional en el pH, por ejemplo, llevando a un pequeño aumento de aproximadamente 0,03, si bien dicho cambio es predecible y puede calcularse determinando el pH final del tampón en el recipiente cerrado de forma estanca.

La atmósfera en la cámara estará normalmente humidificada para proporcionar una humedad lo más cercana posible al 100 %, siendo normalmente de al menos el 80 %, preferentemente al menos el 90 % y normalmente el 95 % de humedad relativa o más. Tal como se describe en más detalle más adelante, la atmósfera puede humidificarse haciendo pasar el gas que contiene CO<sub>2</sub> a través de columnas de agua antes de introducir el gas en la cámara. La temperatura en la cámara se mantendrá normalmente en el intervalo de 22,2 °C a 22,8 °C (72 °F a 74 °F), preferentemente de 22,2 °C a 23,3 °C (72 °F a 73 °F). Pueden colocarse recipientes de agua abiertos en la cámara durante el periodo de tiempo en que la cámara se llena con CO<sub>2</sub> con el fin de alcanzar de forma más eficiente una alta humedad. Alternativamente, el recipiente puede incluir una cantidad de agua líquida que se espera que se evapore durante el procedimiento de equilibrado.

En las realizaciones de ejemplo, el gas que contiene dióxido de carbono se introduce y se extrae desde la cámara a una velocidad de flujo sustancialmente constante. La velocidad de flujo real dependerá del volumen de la cámara, en el que la velocidad de flujo constante por hora estará normalmente en el intervalo de aproximadamente el 25 % del volumen a aproximadamente el 150 % del volumen de la cámara, siendo normalmente de aproximadamente el 40 % al 75 % de la cámara volumen. Normalmente, el gas que transporta dióxido de carbono se hará circular a través de la cámara antes de colocar los recipientes de tampón dentro de la cámara de manera que la cámara se "ceba" antes de recibir los recipientes. El gas que contiene dióxido de carbono se introducirá normalmente en el fondo de la cámara y se extraerá de la parte superior de la cámara. Dado que el gas de dióxido de carbono humidificado pesa aproximadamente el doble que el aire inicialmente presente en la cámara, el dióxido de carbono se depositará en el fondo de la cámara e impulsará el aire hacia arriba y al exterior del orificio de escape en la parte superior de la cámara, estableciendo finalmente una composición de gas altamente uniforme dentro de la cámara antes de iniciar el tratamiento de los recipientes individuales.

Después de que las soluciones tampón en los recipientes se han equilibrado con la atmósfera de dióxido de carbono en la cámara, los recipientes pueden cerrarse de forma estanca para inhibir cambios en el pH durante la transferencia y el almacenamiento antes del uso. Los recipientes se cierran de forma estanca preferentemente sin espacio libre de manera que no existe gas en el recipiente que pudiera hacer que el CO<sub>2</sub> dejara de estar disuelto de la solución y entrara en el espacio libre provocando un cambio en el pH de la solución en el recipiente. Más preferentemente, se mantiene una presión en la solución tampón dentro del recipiente para prevenir la evolución del CO<sub>2</sub> fuera de la solución, lo que podría provocar de forma análoga un cambio en el pH. El aparato y los procedimientos para almacenar los tampones mientras se aplica presión se describen en la solicitud del mismo cesionario US-2009/029.271, cuya descripción completa se ha incorporado previamente en la presente memoria

como referencia.

En un aspecto preferido más de la presente invención, los recipientes pueden tener un cuello de diámetro reducido, en el que el cuello proporciona la apertura a través de la cual el gas se equilibra con la solución tampón. En estos casos, el área reducida del cuello limitará el área superficial del tampón disponible para el intercambio molecular necesario para el equilibrado. En dichos casos, el nivel del tampón puede reducirse a una región de mayor diámetro del recipiente que permite que exista un área mayor para las reacciones de equilibrado. El área mayor, a su vez, reducirá el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio. Una vez alcanzado el equilibrio, puede elevarse el nivel del tampón dentro del recipiente para eliminar el espacio libre, normalmente haciendo avanzar un tapón u otro elemento de soporte dentro del recipiente para empujar la solución tampón hacia arriba y llenar el cuello. También puede usarse otro medio para elevar la superficie de la solución, de manera que se reduce la anchura del recipiente, introduciendo un volumen inerte (por ejemplo, perlas) en el interior de la cámara para desplazar el fluido, o similares.

De este modo, pueden prepararse inventarios de recipientes de tampón en los que el tampón en cada recipiente tiene un pH casi idéntico. Normalmente los inventarios comprenderán recipientes que son sustancialmente idénticos en forma y volumen, y los recipientes se empaquetarán así en grandes cajas u otros recintos y/o expedición. Normalmente, dichos inventarios incluirán al menos cuatro recipientes, aunque en ocasiones serán centenares, miles o incluso decenas de miles de recipientes.

Los recipientes pueden cerrarse de forma estanca mientras permanecen dentro del entorno controlado de la cámara. Normalmente, sin embargo, los recipientes abiertos se retirarán de la cámara y se cerrarán de forma estanca fuera de la cámara. Si bien es posible mantener el entorno controlado incluso fuera de la cámara para el cierre estanco, normalmente no será necesario. La exposición de los recipientes abiertos a una atmósfera normal (sin altos niveles de dióxido de carbono) tendrá un efecto escaso en los recipientes siempre que la interfaz aire-líquido sea pequeña en relación con el volumen de fluido del recipiente y la exposición tenga corta duración, normalmente menos de 10 minutos.

En un aspecto adicional de la presente invención, un uso de un sistema para ajustar el pH de una pluralidad de recipientes de tampón comprende una cámara que tiene una pared perimetral y un interior. El sistema comprende además un suministro (fuente) de CO<sub>2</sub>, tal como uno o más tanques de CO<sub>2</sub> comprimido conectados con uno o más reguladores, para suministrar un flujo de gas de CO<sub>2</sub> en el interior de la cámara, en el que el flujo de gas comprende al menos aproximadamente el 99 % en volumen de dióxido de carbono, siendo en general sustancialmente dióxido de carbono puro, excepto porque pueda existir vapor de agua en una cantidad suficiente para elevar la humedad relativa lo suficiente para limitar o impedir la evaporación durante el proceso de equilibrado, tal como se expone en otro lugar en la presente memoria. Una pluralidad de soportes separados en el interior de la cámara está adaptada para recibir de forma extraíble la pluralidad de recipientes de tampón o transportadores que pueden sostener un pequeño número de recipientes, que son normalmente estantes en un carrusel giratorio u otro armazón en movimiento. Se forman múltiples pasos neumostáticos a través de la pared perimetral y situados de manera que permitan la colocación de los recipientes de tampón en los mismos y la retirada de los recipientes de tampón de cada uno de los soportes a través de los pasos. Los pasos neumostáticos permiten la entrada y salida físicas de los recipientes de tampón, normalmente en los transportadores, a través de la pared a la vez que se inhibe el intercambio de gases desde el interior de la cámara con el entorno exterior. Los pasos neumostáticos de ejemplo incluyen estructuras de válvula, estructuras de cortina y orificios con puertas de cierre estanco. Dado que la fuente de CO<sub>2</sub> mantendrá un flujo constante de CO<sub>2</sub> en la cámara y los pasos neumáticos están situados por debajo del nivel del orificio de escape cualquier aire que entre lo hará en la parte superior de la cámara y es arrastrado fuera por el flujo continuo de gas de CO<sub>2</sub> en la cámara, reestableciendo y manteniendo así los niveles elevados de dióxido de carbono dentro de la cámara.

Normalmente, la cámara comprende un armario exento, pero la cámara podría comprender una sala u otra estructura construida dentro de una estructura mayor. El flujo de gas circulará normalmente con libertad en la parte inferior de la cámara y al exterior por el orificio de escape en la parte superior de la cámara, en la que el orificio de escape es suficientemente grande para impedir que se acumule presión dentro de la cámara. Opcionalmente, las líneas de suministro podrían adaptarse para mantener la temperatura del gas que se introduce en la cámara, pero normalmente se permitirá que la temperatura dentro de la cámara alcance la temperatura de la sala u otro entorno circundante en el que se mantenga la cámara. Así, el control de temperatura dentro de la cámara se verá afectado por el control de temperatura dentro de la sala o el entorno que contenga la cámara. Otra opción más consistiría en construir una o más de las paredes fuera de una doble capa de material, con el espacio intermedio calentado o enfriado para crear la temperatura deseada. Normalmente, el sistema comprenderá además un baño de agua o una columna de agua, muy frecuentemente una serie de columnas de agua, a través de las cuales el flujo de gas de entrada de dióxido de carbono pasaría antes de que el gas entre en la cámara. Opcionalmente, la última columna de

agua puede mantenerse a una temperatura ligeramente superior a la temperatura de la cámara de manera que la humedad relativa del gas no disminuya cuando entre en la cámara. En las realizaciones de ejemplo, los soportes comprenden un carrusel giratorio que tiene una pluralidad de estantes circulares apilados, en el que los estantes giran adyacentes a los múltiples pasos neumostáticos de manera que diferentes partes de los estantes estarán accesibles desde cada uno de los pasos neumostáticos para facilitar la carga y descarga de los soportes con los recipientes de tampón. Opcionalmente, el carrusel puede vibrar, haciendo que la solución en los recipientes se mezcle con el tiempo, inhibiendo la formación de gradientes de pH que podrían limitar un equilibrio uniforme.

Por otra parte, un inventario de recipientes de tampón comprende una pluralidad de recipientes llenos de una solución acuosa de una solución de tampón de bicarbonato, en el que cada recipiente del inventario tiene un volumen de solución de bicarbonato en el intervalo comprendido entre 2,5 ml y 3,1 ml y una variación de pH inferior a  $\pm 0,05$  comparado con el pH de otros recipientes del inventario. Los recipientes de pH pueden comprender cualquier recipiente de solución médica convencional, lo que incluye frascos, jeringas, tubos, y similares, aunque normalmente comprenderá cartuchos de vidrio que tienen un cuello y un tapón con un tabique penetrable con agujas. Dichos cartuchos, referidos en ocasiones como carpules, incluirán preferentemente además un soporte inferior que puede hacerse avanzar dentro del cartucho con el fin de dispensar el tampón acuoso a través del cuello bajo presión positiva. Dichos recipientes se ilustran, por ejemplo, en la solicitud del mismo cesionario US-2009/0.292.271, cuya descripción completa se ha incorporado en la presente memoria como referencia. En aspectos preferidos, la solución de bicarbonato en cada recipiente se mantendrá a una presión por encima de la atmosférica para inhibir la evolución de dióxido de carbono durante el almacenamiento. Los recipientes se mantendrán normalmente en receptáculos de almacenamiento, como cajas, bandejas, o similares, para el almacenamiento, la expedición y similares.

El fluido en los recipientes puede mantenerse bajo presión mediante un resorte u otra estructura que proporciona fuerza suficiente para impedir la evolución de  $\text{CO}_2$  fuera de la solución durante el transporte o el almacenamiento. Si el cartucho se cierra de forma estanca esterilizado, como alternativa al llenado aséptico, entonces la fuerza aplicada por el resorte debe ser suficiente para impedir que el bicarbonato de sodio entre en ebullición durante el proceso de autoclave. Sin embargo, la fuerza del resorte no debe ser de tal magnitud como para que el fluido no pueda experimentar expansión térmica, en cuyo caso el recipiente podría fallar. Finalmente, la fuerza del resorte no debe permitir que la presión en el vaso aumente de forma suficiente para provocar que la sal de bicarbonato deje de estar en solución.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Fig. 1 ilustra un recipiente de solución médica útil en la práctica de la presente invención.

Fig. 2 ilustra una pluralidad de los recipientes de la Fig. 1 sostenidos en un transportador usado para colocarlos dentro de una cámara para su tratamiento de acuerdo con los principios de la presente invención.

Fig. 3 ilustra una cámara de tratamiento de ejemplo de acuerdo con los principios de la presente invención.

Fig. 4 ilustra un sistema de humidificación útil con la cámara de tratamiento de la Fig. 3.

Fig. 5A-5C ilustran la colocación de los transportadores de recipiente en la cámara de tratamiento a través de orificios neumostáticos.

Fig. 6 es una ilustración esquemática de los protocolos de ajuste de pH de la presente invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la Fig. 1 se ilustra un recipiente de tampón útil en los sistemas y procedimientos de la presente invención. El recipiente de tampón 10 comprende un cartucho 12 que incluye un cuerpo cilíndrico de vidrio que tiene una parte inferior abierta 14. En la parte superior hay un cuello de diámetro reducido 16 con una abertura 18 que puede estar cubierta y sellada con un tapón 20 con un tabique penetrable con una aguja 22. La parte inferior del cartucho 12 está definida mediante un émbolo móvil 24 que puede ser empujado en una dirección ascendente (indicada por la flecha) para aplicar presión en el tampón acuoso contenido dentro de la cámara 12 entre el émbolo y la abertura 18 en el cuello 16. La construcción del recipiente de tampón 10 como se acaba de describir es convencional dentro de la técnica.

Los recipientes de tampón 10 pueden mantenerse en un transportador 30 que incluye una pluralidad de receptáculos

32, cada uno de los cuales recibe un recipiente 10 individual y mantiene ese recipiente en una orientación vertical con la abertura 18 en el cuello 16 expuesta hacia arriba. Los transportadores pueden tener diversas configuraciones, pero normalmente serán estructuras alargadas que permiten una inserción y retirada cómoda de las bandejas a través de orificios neumostáticos en la cámara de equilibrio, tal como se describe en más detalle más adelante.

- 5 Por ejemplo, los transportadores 30 pueden comprender una serie de receptáculos 32, normalmente de 1 a 32, que están dispuestos de forma lineal con una separación mínima entre receptáculos adyacentes, normalmente de 3 mm a 3,5 mm. Los recipientes de tampón 10 típicos tendrán un diámetro en el intervalo de 11 mm a 12 mm.

En referencia a continuación a la Fig. 3, una cámara de tratamiento 40 comprende un recinto con paredes  
10 perimetrales 42, una parte superior 44 y una parte inferior 46. Las paredes perimetrales pueden incluir una o más grandes puertas (no mostradas) para permitir el acceso al interior de la cámara. Las paredes, la parte superior y la parte inferior proporcionarán un interior contenido en el que la atmósfera puede controlarse. No es necesario que la cámara esté sellada herméticamente y será aceptable una pequeña fuga desde el recipiente, siempre que la velocidad de flujo de gas en la cámara sea mayor que la cantidad de fuga. El flujo de gas que se introduce (tal como  
15 se describe más adelante) rellenará continuamente la atmósfera y mantendrá condiciones sustancialmente constantes dentro de la atmósfera para conseguir el equilibrio deseado de los recipientes de tampón 10, tal como se describe más adelante. El orificio de escape 58 está dimensionado de manera que sea suficientemente grande para que el gas escape libremente, evitando una posible acumulación de presión dentro de la cámara.

20 Se proporcionará una pluralidad de soportes horizontales 50 en el interior de la cámara 40, normalmente como parte de carruseles giratorios 52 que se adaptarán para girar a una velocidad en el intervalo de 2 rpm a 5 rpm. Se proporcionará una pluralidad de orificios neumostáticos 54 en una o más de las paredes perimetrales 42 para proporcionar acceso a cada uno de los soportes 50 con el fin de introducir y retirar los recipientes de tampón 10, normalmente haciendo pasar los transportadores 30 a través de los orificios. Los orificios estarán diseñados para  
25 minimizar la pérdida de gas del interior de la cámara durante el proceso de paso.

El gas de tratamiento de dióxido de carbono se introducirá a través de un orificio de entrada 56 cerca de la parte inferior de la cámara y saldrá a través de un orificio de salida 58 en o cerca de la parte superior de la cámara. Puede proporcionarse un conjunto de humidificación y suministro de gas 60 (Fig. 4), normalmente montado en un lado de la  
30 cámara tal como se muestra en la Fig. 3. El conjunto de humidificación y suministro de gas incluye un suministro de gas 62 que proporciona un gas de dióxido de carbono a una serie de columnas de agua 64. Normalmente, el gas pasará a través de un regulador de presión 65 que mantiene una presión suficiente para que el gas circule a través de las columnas y la cámara alcance la velocidad de flujo descrita previamente. Se proporciona una válvula 66 que permita el cierre y conductos de llenado de agua 68 en cada una de las columnas 64 para permitir el llenado hasta el  
35 nivel adecuado. Opcionalmente, la última columna puede incluir un elemento de calentamiento, tal como una bombilla eléctrica incandescente, para asegurar que el gas que entra en la cámara de tratamiento 40 está ligeramente por encima de la temperatura de control para la cámara. Al mantener una ligera elevación de temperatura, normalmente 1-2 °C., la humedad relativa del gas aumentará a medida que su temperatura disminuye a la temperatura de la cámara, asegurando así que la humedad relativa se mantiene por encima del nivel objetivo.

40 En otra configuración, una de las primeras columnas puede incluir un elemento de calentamiento, tal como una bombilla eléctrica incandescente, para elevar ligeramente la temperatura de esta columna de manera que el gas normalmente más frío que entra en la columna de agua no reduzca la temperatura de las otras columnas de agua por debajo de la temperatura de la sala. De esta manera, el agua en las últimas columnas está muy cerca o es igual que la temperatura de la sala, como sucede en la cámara, de manera que existe un cambio muy pequeño o nulo en  
45 la humedad relativa del gas cuando sale de la última columna de agua y entra en la cámara. Normalmente, se proporcionará un flujómetro 70 en el conducto que lleva a la cámara de tratamiento 40 y se proporcionará un filtro de gas 72 para eliminar posibles contaminantes y ayudar a mantener un entorno estéril limpio dentro de la cámara.

En referencia a continuación a las Fig. 5A-5C, se describirá el paso de los transportadores 30 con los recipientes 10  
50 a la cámara de tratamiento 40 a través de los orificios hemostáticos 54. Cada uno de los orificios hemostáticos 54 presentes en la pared perimetral 42 tiene una barrera de gas 76 en forma de una gran válvula de mariposa, una puerta de orificios, una cortina o similares. Cuando no pasa nada a través del orificio 54, la barrera de gas 76 se cierra, tal como se muestra en la Fig. 5A, para inhibir la pérdida de gas desde el interior de la cámara de tratamiento. Sin embargo, la barrera de gas 76 puede abrirse simplemente mediante el paso del transportador 34 a su través, tal  
55 como se muestra en la Fig. 5B. Esto permite que el transportador se introduzca rápidamente y se coloque en el soporte 50 con sólo una pérdida mínima de gas desde dentro de la cámara de tratamiento 40. Después de que el transportador 30 se coloque en el soporte 50, tal como se muestra en la Fig. 5C, la barrera de gas 76 se cerrará sola para restaurar la barrera a la pérdida de gas. Aun cuando se produzca el paso de algo de gas, dado que el flujo de gas se mantiene por encima del volumen de pérdidas debido a posibles fugas, el gas se perderá desde la cámara  
60 interior al exterior, así que tiene un efecto mínimo o nulo en la composición, la presión y la temperatura del gas

dentro de la cámara.

En referencia a la Fig. 6, a continuación pueden describirse los procedimientos para tratamiento según la presente invención. Inicialmente, los recipientes individuales de tampón 10 se llenan con el tampón de bicarbonato B acuoso para llegar cerca del menisco M. Normalmente, el volumen de tampón B introducido se seleccionará de manera que la superficie superior o menisco M del tampón se sitúa por debajo del cuello de diámetro reducido 16 de manera que el menisco M tiene un área mayor de lo que tendría si estuviera presente dentro del cuello. Esta área mayor permite que el ácido carbónico dentro del tampón alcance el equilibrio con el dióxido de carbono en la atmósfera dentro de la cámara 40 más rápidamente que si el área fuera reducida. A continuación, se introducen los recipientes 10 en la cámara de tratamiento 40, normalmente después de su colocación en los transportadores 30 tal como se describe con referencia a las Fig. 5A-5C anterior. Después de haber cargado los recipientes 10 en los soportes 50, se deja que alcancen el equilibrio con el entorno de dióxido de carbono que se rellena continuamente con el gas de dióxido de carbono durante una serie de horas en las condiciones descritas anteriormente. Una vez transcurrido un tiempo suficiente para que el tampón dentro de los recipientes alcance el equilibrio con el dióxido de carbono dentro de la cámara de tratamiento 40, se retiran los recipientes y se hacen avanzar los émbolos 24 para elevar el nivel de tampón en la abertura 18 en el cuello 16. A continuación, se colocan los tapones 20 sobre los cuellos 16, dejando un espacio libre pequeño o nulo, y a continuación se colocan los recipientes sellados 10 individuales en una bandeja de almacenamiento 80 en la que pueden acoplarse resortes 82 frente a los émbolos 24 para presurizar los tapones e inhibir la evolución de gas de dióxido de carbono desde la solución tampón. Limitando dicha evolución, el pH del tampón se mantendrá de forma más estable. Las bandejas de tratamiento 80 también son adecuadas para el autoclave de los recipientes con el fin de asegurar la esterilidad. A continuación, los recipientes pueden almacenarse y distribuirse dentro de las bandejas 80 o pueden almacenarse y distribuirse en recipientes separados.

Si bien la anterior es una descripción completa de las realizaciones preferidas de la invención, pueden usarse varias alternativas, modificaciones y equivalentes. Por tanto, la descripción anterior no debe entenderse como limitativa del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para ajustar el pH en una pluralidad de recipientes de tampón (10), comprendiendo dicho procedimiento:
- 5 la colocación de cada uno de los recipientes (10) en una cámara (40) con el recipiente abierto para exponer el tampón a una atmósfera en la cámara (40);
- el control de la presión, la temperatura y el nivel de CO<sub>2</sub> de la atmósfera a valores seleccionados para proporcionar un pH de equilibrio objetivo del tampón;
- 10 el mantenimiento de los recipientes (10) en la atmósfera controlada de la cámara (40) durante un tiempo suficiente para que el tampón en cada uno de los recipientes (10) alcance el pH objetivo; y
- 15 el cierre estanco de cada uno de los recipientes (10) para inhibir cambios en el pH con el tiempo.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además el movimiento de los recipientes (10) dentro de la cámara (40) para promover el mezclado de la atmósfera y el mezclado de la solución tampón.
- 20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que el control de la presión, la temperatura y el nivel de CO<sub>2</sub> de la atmósfera comprende la introducción, la circulación y la extracción de gas desde la cámara (40), en el que opcionalmente el gas se introduce y se extrae a una velocidad de flujo sustancialmente constante, en el que opcionalmente la velocidad de flujo está en el intervalo de 0,1 V a IV por hora, en el que V es el volumen interno abierto de la cámara (40).
- 25 4. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los recipientes abiertos (10) se mantienen en la cámara (40) durante al menos 24 horas, opcionalmente de 24 horas a 96 horas.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura está en el intervalo de 70 °C a 74 °C, la presión es del 1 % de la atmosférica, y el contenido de CO<sub>2</sub> es al menos el 97 % en volumen, para proporcionar un pH en el intervalo de 7,63 a 7,75, en el que opcionalmente el gas tiene un 100 % de humedad relativa cuando se introduce en la cámara (40).
- 30 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos algunos de los recipientes (10) incluyen un volumen de agua que se evapora durante el periodo de tiempo cuando el recipiente (10) se mantiene en la cámara (40) para elevar la humedad relativa dentro de la cámara (40).
- 35 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el recipiente (10) se cierra de forma estanca sin que quede espacio libre después del cierre estanco, en el que opcionalmente el recipiente (10) está lleno totalmente mientras está en la cámara (40), y/o en el que opcionalmente el recipiente (10) está lleno parcialmente para aumentar la superficie abierta disponible en la cámara (40) y lleno totalmente antes del cierre estanco.
- 40 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que todos los recipientes (10) son idénticos en forma y volumen.
- 45 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los recipientes (10) están cerrados de forma estanca mientras están dentro de la cámara (40).
10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que los recipientes (10) se extraen de la cámara (40) y a continuación se cierran de forma estanca.
- 50 11. Uso de un sistema para ajustar el pH de una pluralidad de recipientes de tampón (10) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicho sistema:
- 55 una cámara (40) que tiene una pared perimetral (42) y un interior para colocar cada uno de los recipientes (10) en la cámara (40) con el recipiente (10) abierto para exponer el tampón a una atmósfera en la cámara (40);
- un suministro de gas (62) conectado para suministrar un flujo de gas en el interior de la cámara (40) con el fin de controlar la presión, la temperatura y el nivel de CO<sub>2</sub> de la atmósfera a valores seleccionados para proporcionar un pH de equilibrio objetivo del tampón, en el que el flujo de gas comprende al menos aproximadamente el 97 % en
- 60

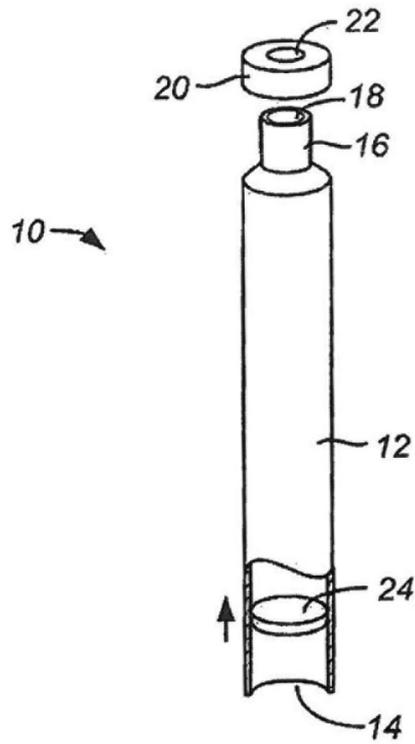
volumen de dióxido de carbono;

una pluralidad de soportes separados (50) en el interior de la cámara (40) para mantener los recipientes (10) en la atmósfera controlada de la cámara (40) durante un tiempo suficiente para que el tampón en cada uno de los recipientes (10) alcance el pH objetivo;

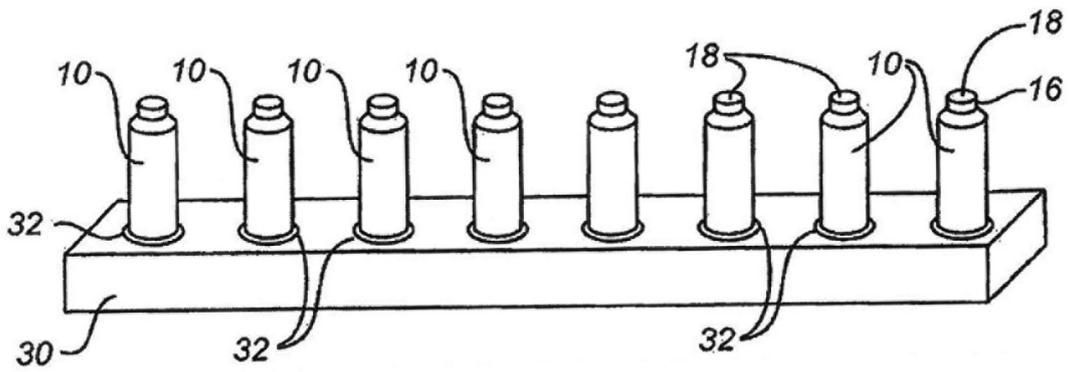
y una multiplicidad de pasos neumostáticos (54) formados a través de la pared perimetral (42) y situados para permitir que los recipientes de tampón (10) se coloquen en y se retiren de cada uno de los soportes (50).

10 12. Uso de un sistema según la reivindicación 11, que comprende además un mecanismo que imparte vibración a los recipientes, lo que hace que el contenido del recipiente (10) se mezcle durante el ajuste de pH.

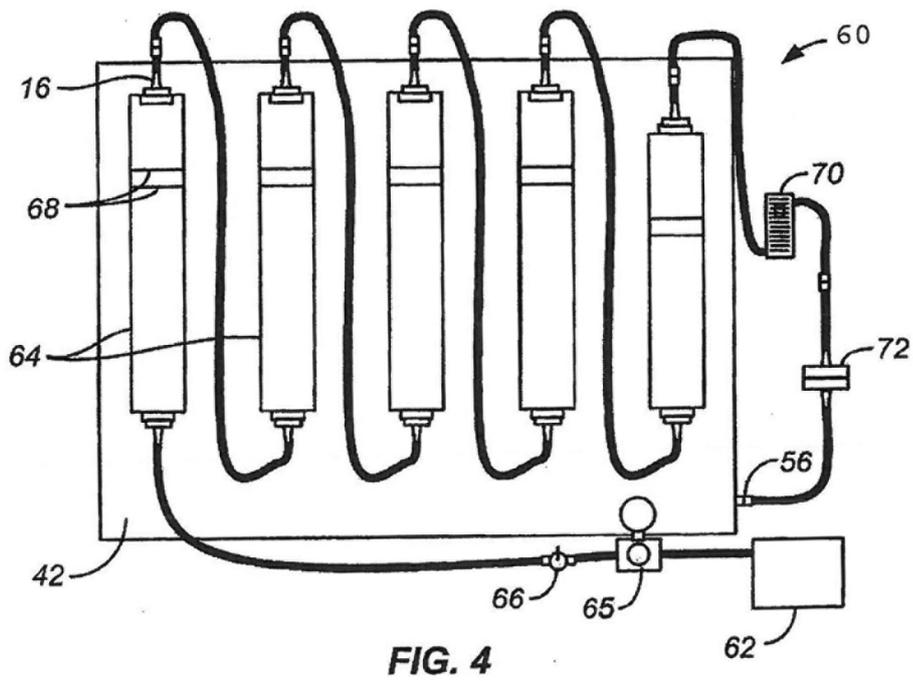
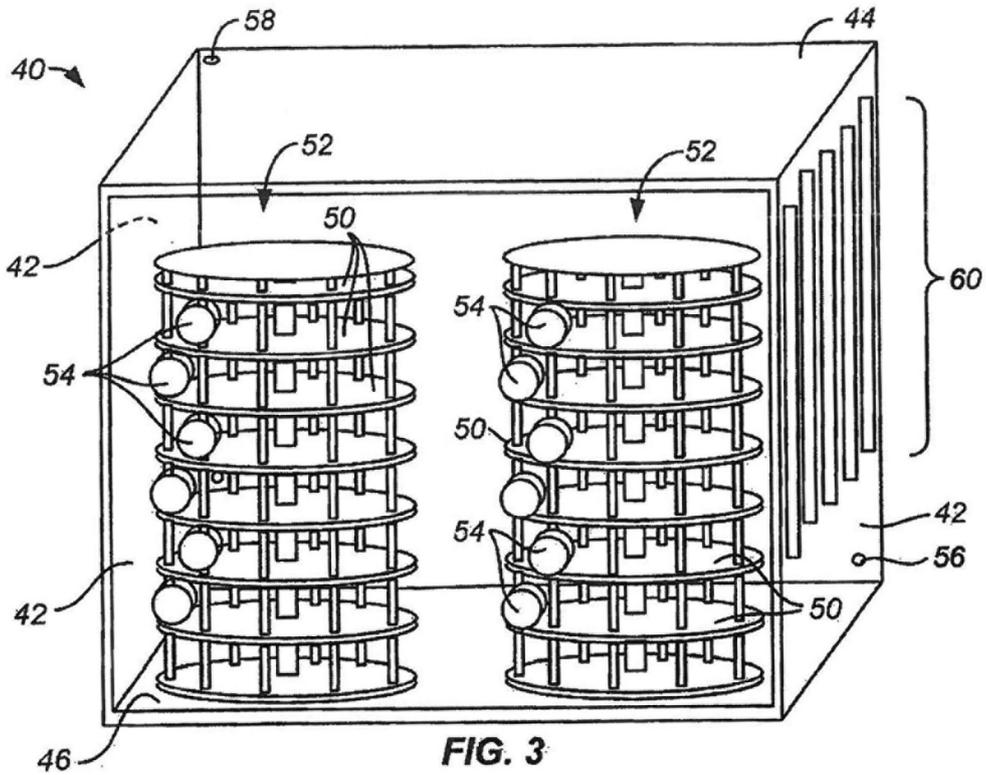
13. Uso de un sistema según la reivindicación 11 ó 12, en el que los soportes (50) están presentes en un carrusel giratorio (52) presente dentro de la cámara (40), en el que opcionalmente el carrusel (52) comprende una pluralidad de estantes circulares apilados.

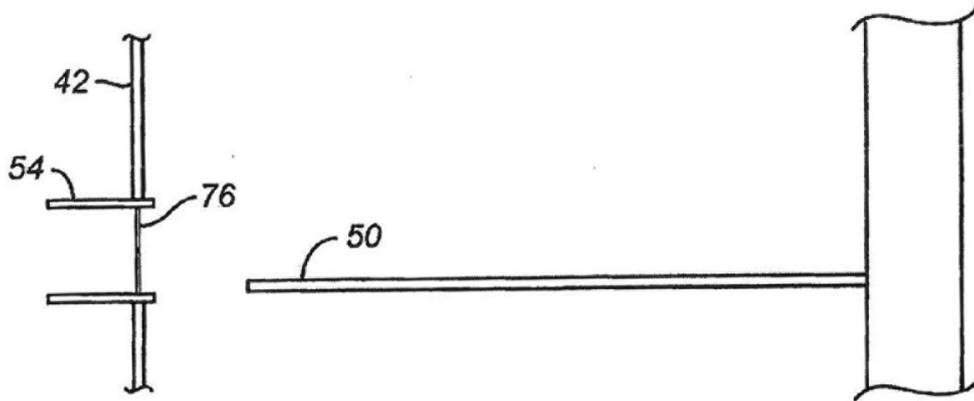


**FIG. 1**

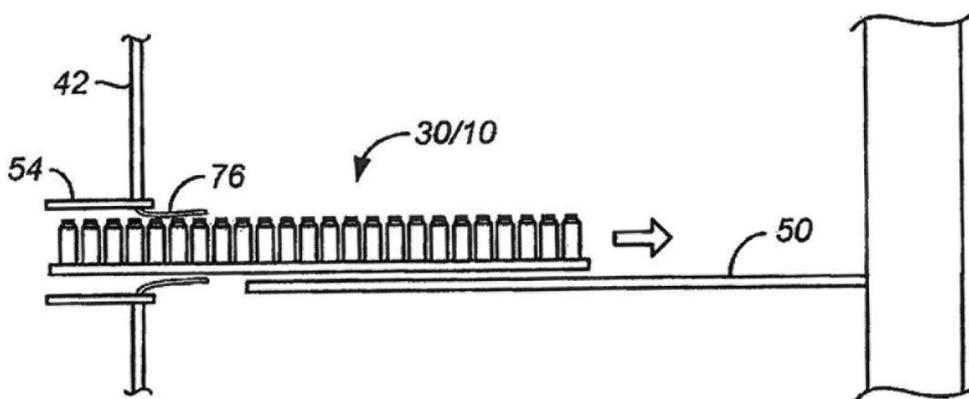


**FIG. 2**

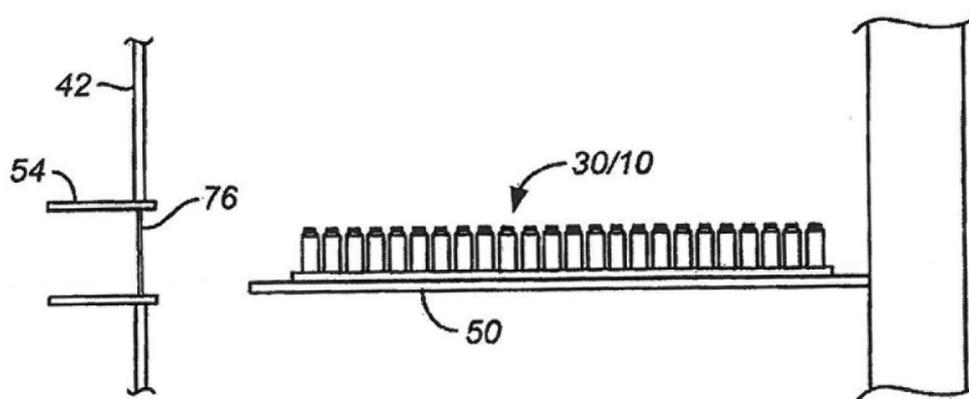




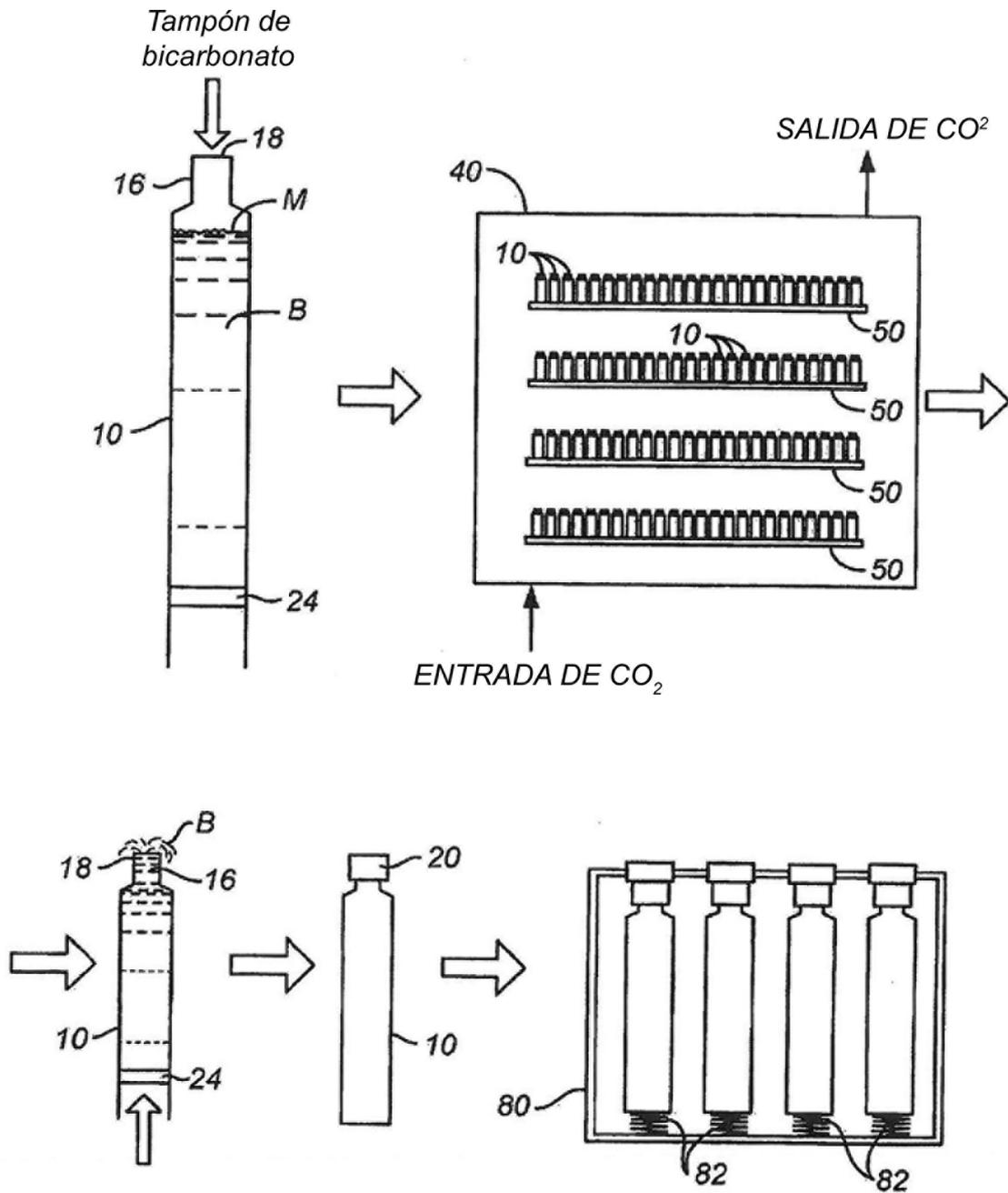
**FIG. 5A**



**FIG. 5B**



**FIG. 5C**



**FIG. 6**