

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 946**

51 Int. Cl.:

A61K 31/718 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2003** **PCT/US2003/040336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2004** **WO04058277**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2003** **E 03799967 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019** **EP 1585531**

54 Título: **Fluidos de diálisis biocompatibles que contienen icodextrinas**

30 Prioridad:

20.12.2002 US 327264

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

24.04.2020

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway, DF3-3E
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

MARTIS, LEO;
CHOO, CAROLYN y
ZIESKE, PAUL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 755 946 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

Fluidos de diálisis biocompatibles que contienen icodextrinas

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere en general a recipientes de múltiples cámaras que tienen soluciones de diálisis peritoneal de dos partes.

10 Debido a una enfermedad o una lesión u otras causas, el sistema renal puede fallar. En la insuficiencia renal provocada por cualquier causa, existen diversos trastornos fisiológicos. El equilibrio de agua, minerales (por ejemplo, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, SO₄) y la excreción de una carga metabólica diaria de iones fijados ya no es posible en caso de insuficiencia renal. Durante la insuficiencia renal, los productos finales tóxicos del metabolismo del nitrógeno (por ejemplo, urea, creatinina, ácido úrico y similares) pueden acumularse en la sangre y los tejidos.

15 Se han concebido procesos de diálisis para la separación de elementos presentes en una solución por difusión a través de una membrana semipermeable (transporte difusivo de solutos) a través de un gradiente de concentración. Los ejemplos de procesos de diálisis incluyen hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemofiltración.

20 El tratamiento de hemodiálisis utiliza la sangre del paciente para eliminar desechos, toxinas y el exceso de agua del paciente. El paciente se conecta a una máquina de hemodiálisis y la sangre del paciente se bombea a través de la máquina. Se insertan catéteres en las venas y arterias del paciente para conectar el flujo sanguíneo hacia y desde la máquina de hemodiálisis. De la sangre del paciente se eliminan desechos, toxinas y el exceso de agua y la sangre se infunde de nuevo al paciente. Los tratamientos de hemodiálisis pueden durar varias horas y generalmente se realizan en un centro de tratamiento aproximadamente tres o cuatro veces por semana.

Para superar las desventajas asociadas a menudo con la hemodiálisis clásica, se han desarrollado otras técnicas, tales como hemofiltración y diálisis peritoneal. La hemofiltración es una técnica de limpieza de sangre basada en convección. El acceso a la sangre puede ser venovenoso o arteriovenoso. A medida que la sangre fluye a través del hemofiltro, un gradiente de presión transmembrana entre el compartimento de la sangre y el compartimento del ultrafiltrado provoca que el agua plasmática se filtre a través de la membrana altamente permeable. A medida que el agua atraviesa la membrana, convecta moléculas pequeñas y grandes a través de la membrana y, por lo tanto, limpia la sangre. Una cantidad excesiva de agua plasmática se elimina por filtración. Por lo tanto, para mantener el agua corporal equilibrada, el fluido debe sustituirse continuamente por una solución electrolítica equilibrada (fluido de reemplazo o sustitución) infundida por vía intravenosa. Este fluido de sustitución se puede infundir en la línea sanguínea arterial que conduce al hemofiltro (predilución) o en la línea sanguínea venosa que sale del hemofiltro.

La diálisis peritoneal utiliza el propio peritoneo del paciente como membrana semipermeable. El peritoneo es el revestimiento membranoso de la cavidad corporal que, debido a su gran número de vasos sanguíneos y capilares, es capaz de actuar como una membrana semipermeable natural.

En la diálisis peritoneal, se introduce una solución de diálisis estéril en la cavidad peritoneal utilizando un catéter. Después de un período de tiempo suficiente, se logra un intercambio de solutos entre el dializado y la sangre. La eliminación de fluidos se logra proporcionando un gradiente osmótico adecuado desde la sangre al dializado para permitir la salida de agua de la sangre. Esto permite que se devuelva a la sangre un equilibrio ácido-base, de electrolitos y de fluidos adecuado. La solución de diálisis simplemente se drena de la cavidad corporal a través del catéter. Los ejemplos de los diferentes tipos de diálisis peritoneal incluyen diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal automatizada y diálisis peritoneal de flujo continuo.

50 Las soluciones de diálisis peritoneal estándar contienen dextrosa a una concentración del 1,5% al 4,25% en peso para efectuar el transporte de agua y productos de desecho metabólico a través del peritoneo. Aunque la dextrosa tiene la ventaja de ser relativamente segura y económica, presenta una serie de desventajas. Debido a su pequeño tamaño, la dextrosa se transporta rápidamente a través del peritoneo, lo que conduce a la pérdida del gradiente osmótico y a la pérdida de ultrafiltración en aproximadamente 2 a 4 horas después de la infusión. Se ha sugerido que las características de ultrafiltración de las soluciones de diálisis peritoneal podrían mejorarse reemplazando la dextrosa por sustancias de alto peso molecular, tales como la icodextrina. Las soluciones de diálisis que contienen icodextrina están disponibles comercialmente y se ha descubierto que son útiles en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

60 Al igual que la dextrosa, los polímeros de glucosa no son estables durante la esterilización térmica terminal (un requisito de la farmacopea para fluidos de diálisis peritoneal) si se formulan a pH fisiológico. Como consecuencia, las soluciones que contienen icodextrina se formulan generalmente a un pH ácido, tal como un pH de entre 5,0 y 5,5. Sin embargo, dicho pH reducido puede causar dolor al realizar la infusión en algunos pacientes y es citotóxico para células peritoneales, incluidas células mesoteliales, macrófagos y fibroblastos. Además, incluso a un pH de 5,0 a 5,5, la icodextrina puede experimentar degradación, produciendo así como resultado una amplia diversidad de productos de degradación que pueden conducir a la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE).

Se cree que los AGE dañan la membrana peritoneal.

El documento EP-A-1.354.607 divulga una solución de diálisis peritoneal que comprende dos soluciones separadas que se combinan antes de su administración. La primera solución comprende un agente osmótico de polímero de glucosa y la segunda solución comprende un tampón.

El documento EP-A-0.861.661 divulga una solución de diálisis peritoneal que comprende maltodextrina.

El documento US-5.827.820 divulga una solución de diálisis peritoneal que comprende dos soluciones separadas que se combinan antes de su administración. La primera solución comprende una sustancia osmóticamente activa y la segunda solución comprende iones bicarbonato. La sustancia osmóticamente activa preferida es la glucosa.

El documento US-5.536.469 divulga una solución de diálisis peritoneal que comprende dos soluciones separadas que se combinan antes de su administración. Una de las soluciones comprende glucosa o un compuesto de tipo glucosa, tal como un polímero de glucosa.

El documento US-5.092.838 divulga una solución de diálisis peritoneal que está tamponada con L-histidina. Se mencionan soluciones de dos partes que tienen glucosa o un agente osmótico de polímero de glucosa que se mezclan antes de su uso.

Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar soluciones médicas mejoradas que puedan producirse fácilmente, que puedan permanecer estables y estériles en condiciones de almacenamiento, y que puedan utilizarse de forma sencilla y eficaz durante un tratamiento médico, tal como un tratamiento de diálisis.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona un recipiente de múltiples cámaras que tiene una solución de diálisis peritoneal de dos partes según la reivindicación 1.

La solución de diálisis es una solución basada en icodextrina. La solución basada en icodextrina puede prepararse a pH fisiológico y con una cantidad mínima de productos de degradación de glucosa. Esto proporciona una biocompatibilidad mejorada, particularmente cuando se aplica durante la diálisis peritoneal.

La primera solución se acidifica con un ácido, tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido pirúvico y todos los intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico de KREBS), un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico), similares y combinaciones de los mismos. Además, la primera solución incluye de aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/l) de icodextrina y otros componentes, tales como cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio dihidratado, cloruro de magnesio hexahidratado, similares y combinaciones de los mismos. La solución tampón incluye uno o más componentes, tales como cloruro de sodio, lactato de sodio, bicarbonato de sodio, similares y combinaciones de los mismos.

Cuando se mezclan, la primera parte y la segunda parte pueden formar una solución mixta que incluye, por ejemplo, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dl) de icodextrina; de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (meq/l) de calcio; de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (meq/l) de magnesio; de aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (meq/l) de sodio; de aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (meq/l) de cloruro; de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (meq/l) de lactato y similares. La solución mixta puede incluir además, por ejemplo, aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato.

En una forma de realización, la solución de diálisis peritoneal de la presente invención tiene un pH que varía de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4. Una relación de volumen de la primera solución con respecto a la solución tampón puede ser de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

Además, se describe un procedimiento para producir una solución de diálisis peritoneal. El procedimiento incluye preparar una primera solución y una solución tampón en el que la primera solución incluye icodextrina, a un pH que varía de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0, y en el que la solución tampón tiene un pH que varía de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0; y mezclar la primera solución y la solución tampón antes de su infusión a un paciente.

En una forma de realización, la solución de diálisis peritoneal de la presente invención tiene una primera parte que consiste en una primera solución que contiene icodextrina que varía de aproximadamente 100 g/l a aproximadamente 200 g/l, calcio y magnesio, en la que la primera parte tiene un pH que varía de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,0; y una segunda parte que incluye cloruro de sodio y lactato de sodio pero no contiene aminoácidos con un pK^1 de entre 7 y 13, tales como glicina, alanina e histidina, y tiene un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 12. La primera parte y la segunda parte están formadas y dispuestas de modo que la primera parte y la segunda parte se mezclen para formar una solución mixta antes de su infusión a un paciente, presentando la solución mixta un pH que varía de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4.

Una ventaja de la presente invención es proporcionar soluciones mejoradas de diálisis peritoneal.

5 Otra ventaja de la presente invención es proporcionar soluciones de diálisis peritoneal que pueden prepararse a pH fisiológico.

Además, una ventaja de la presente invención es proporcionar soluciones de diálisis peritoneal con una cantidad mínima de productos de degradación de la glucosa.

10 Además, una ventaja de la presente invención es proporcionar soluciones basadas en icodextrina mejoradas.

Otra ventaja de la presente invención es proporcionar soluciones basadas en icodextrina que pueden utilizarse eficazmente durante un tratamiento de diálisis, tal como diálisis peritoneal.

15 Las características y ventajas adicionales de la presente invención se describen en la descripción detallada de la invención siguiente y las figuras y serán evidentes a partir de las mismas.

Breve descripción de las figuras

20 La figura 1 ilustra una solución basada en icodextrina almacenada en un recipiente según una forma de realización de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona un recipiente de múltiples cámaras que aloja una solución de diálisis peritoneal de dos partes. La solución de diálisis es una solución basada en icodextrina. Tal como se expuso anteriormente, la solución basada en icodextrina se puede preparar a pH fisiológico y con una cantidad mínima de productos de degradación de la glucosa. Esto proporciona una biocompatibilidad mejorada, particularmente tal como se aplica durante un tratamiento de diálisis, tal como diálisis peritoneal.

30 Con respecto al tratamiento de diálisis, la presente invención puede utilizarse en una diversidad de diferentes tratamientos de diálisis para tratar la insuficiencia renal. El tratamiento de diálisis, como la expresión o expresiones similares que se utilizan a lo largo del texto, se pretende que incluya todas y cada una de las formas de tratamiento que utilizan la sangre del paciente para eliminar desechos, toxinas y exceso de agua del paciente. Dichos tratamientos, tales como la hemodiálisis, la hemofiltración y la hemodiafiltración, incluyen tanto tratamientos intermitentes como tratamientos continuos que se utilizan para el tratamiento de reemplazo renal continuo (TRRC). Los tratamientos continuos incluyen, por ejemplo, ultrafiltración continua lenta (SCUF), hemofiltración venovenosa continua (CWH), hemodiálisis venovenosa continua (CVVHD), hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHDF), hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH), hemodiálisis arteriovenosa continua (CAVHD), hemodiafiltración arteriovenosa continua (CAVHDF), hemodiálisis intermitente periódica con ultrafiltración continua o similares. La solución basada en icodextrina se puede utilizar durante una diálisis peritoneal que incluye, por ejemplo, diálisis peritoneal ambulatoria continua, diálisis peritoneal automatizada, diálisis peritoneal de flujo continuo y similares. Además, aunque la presente invención, en una forma de realización, puede utilizarse en procedimientos que proporcionan un tratamiento de diálisis para pacientes que padecen insuficiencia o enfermedad renal crónica, deberá apreciarse que la presente invención puede utilizarse para necesidades de diálisis aguda, por ejemplo, en un entorno de sala de emergencia. Por último, como apreciará un experto en la técnica, las formas intermitentes de tratamiento (es decir, diálisis peritoneal) se pueden utilizar en un centro, para un cuidado propio/limitado, así como en el entorno del hogar.

50 La solución de diálisis presente en el recipiente de múltiples cámaras se puede utilizar como dializado durante cualquier tratamiento de diálisis adecuado. Como alternativa, las soluciones pueden administrarse o infundirse a un paciente como una solución de reemplazo, una solución de infusión o similar durante un tratamiento de diálisis, particularmente durante un tratamiento de reemplazo renal continuo. A este respecto, las soluciones de reemplazo, las soluciones de infusión o similares deben alimentarse necesariamente de forma continua a un paciente como sustituto de una cantidad excesiva de agua plasmática que generalmente se elimina durante el tratamiento de reemplazo renal continuo. A este respecto, se puede mantener de forma eficaz un equilibrio hídrico adecuado en el cuerpo del paciente.

60 La solución basada en icodextrina puede incluir una diversidad de componentes diferentes en cualquier cantidad adecuada. La solución incluye al menos dos partes que se mezclan antes de su uso. La primera parte consiste en una primera solución que contiene una icodextrina que varía de aproximadamente 100,0 g/l a aproximadamente 220,0 g/l y tiene un pH que varía de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0, tal como de 2,5, 3,0 y similar. A este respecto, la degradación de la solución basada en icodextrina se puede minimizar durante la esterilización térmica. Deberá apreciarse que la solución basada en icodextrina puede esterilizarse de cualquier forma adecuada, tal como esterilización por filtración, esterilización térmica, esterilización por vapor, esterilización por radiación y/o técnicas de esterilización similares.

- La primera parte puede incluir varios tipos y cantidades de componentes adecuados y diferentes además del polímero de glucosa. Por ejemplo, la primera parte incluye un ácido, tal como un ácido orgánico (por ejemplo, ácido láctico, ácido acético, ácido piruvático y todos los intermedios del ciclo del ácido tricarboxílico de KREBS), un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico), similares y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, la primera solución incluye de aproximadamente 100,0 a aproximadamente 220,0 (g/l) de icodextrina, de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 10,0 (meq/l) de cloruro de calcio dihidratado, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 (meq/l) de cloruro de magnesio hexahidratado, similares y combinaciones de los mismos.
- La segunda parte puede incluir una diversidad de materiales diferentes y adecuados. En una forma de realización, la segunda parte de la solución basada en icodextrina incluye una solución tampón a un pH que varía de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12,0 que incluye, por ejemplo, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, lactato de sodio, similares y combinaciones de los mismos, pero no uno o más aminoácidos con un pK^1 entre 7 y 13, tales como histidina, glicina, alanina, etc., similares y combinaciones de los mismos.
- Deberá apreciarse que las soluciones basadas en icodextrina pueden incluir cualquier tipo, número y cantidad adecuados de componentes adicionales. Por ejemplo, las soluciones de la presente invención pueden incluir uno o más de cualquier tipo y cantidad adecuados de agentes osmóticos de peso molecular pequeño, tales como glucosa, glicerol, aminoácidos, pero ningún aminoácido con un pK^1 de entre 7 y 13, tales como glicina, alanina e histidina, péptidos, similares y combinaciones de los mismos. Los agentes osmóticos de peso molecular pequeño de la primera parte pueden incluir, por ejemplo, glucosa, glicerol y/o similares. En una forma de realización, la concentración de agente osmótico de peso molecular pequeño de la primera parte varía de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 6%. Los agentes osmóticos de peso molecular pequeño de la segunda parte pueden incluir, por ejemplo, aminoácidos, pero no aminoácidos con un pK^1 de entre 7 y 13 tales como glicina, alanina e histidina, péptidos y/o similares. En una forma de realización, la concentración de agente osmótico de peso molecular pequeño de la segunda parte varía de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 6%. Cuando la primera parte y la segunda parte se mezclan y se combinan para formar la solución basada en icodextrina de la presente invención, la concentración de agente osmótico de peso molecular pequeño de la solución basada en icodextrina, en una forma de realización, varía de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 4%.
- El pH se puede ajustar de forma que incluya cualquier pH adecuado dentro del intervalo de pH que se ha expuesto anteriormente. Por ejemplo, el pH puede ajustarse a de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, preferentemente a de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,0, utilizando un estabilizador de pH, tal como bicarbonato de sodio. En una forma de realización, el pH de la cámara de tampón puede variar de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 12,0. Este intervalo de pH se puede utilizar de forma eficaz cuando el lactato se sustituye por bicarbonato, de tal forma que el bicarbonato está presente como carbonato. Esto eliminaría la necesidad de una sobrebolsa de barrera a gases para contener el CO_2 dentro de la solución.
- La primera parte y la segunda parte están formadas y dispuestas de forma que al menos la primera parte y la segunda parte se mezclen antes de su infusión a un paciente. Por ejemplo, la primera parte se almacena en una primera cámara de un recipiente de múltiples cámaras y la segunda parte se almacena en una segunda cámara del recipiente de múltiples cámaras.
- Deberá apreciarse que los componentes de la solución se pueden alojar o estar contenidos de cualquier forma adecuada, de tal manera que las soluciones basadas en icodextrina se puedan preparar y administrar eficazmente. Cada parte o componente de la solución que contiene icodextrina de dos partes se formula y se almacena por separado, y posteriormente se mezclan justo antes de su uso. Se puede utilizar una diversidad de recipientes para alojar la solución que contiene polímero de glucosa en dos partes, tales como recipientes separados (es decir, matraces o bolsas) que están conectados por un mecanismo de comunicación de fluidos adecuado. En una forma de realización, se puede utilizar un recipiente o una bolsa de múltiples cámaras para alojar por separado los componentes de la solución tal como se ha expuesto previamente. A modo de ejemplo adicional, las soluciones se pueden proporcionar por separado en forma de concentrados y se puede utilizar un dispositivo de mezclado, tal como BAXTER HOMECHOICE®, para mezclar las soluciones inmediatamente antes de su infusión.
- La figura 1 ilustra un recipiente adecuado para almacenar, formular y administrar una solución basada en bicarbonato de la presente invención. La bolsa de múltiples cámaras 10 tiene una primera cámara 12 y una segunda cámara 14. El interior del recipiente está dividido por un sello térmico 16 en dos cámaras. Debe apreciarse que el recipiente puede dividirse en cámaras separadas por medio de cualquier sello adecuado. En una forma de realización, el recipiente puede dividirse en cámaras separadas, tal como en dos cámaras, mediante un sello despegable. El recipiente de múltiples cámaras 10 también tiene un conector frangible 18 para acoplar herméticamente la primera cámara 12 a la segunda cámara 14. Para mezclar la solución dentro de la bolsa de múltiples cámaras 10, se rompe el conector frangible 18.
- El primer recipiente o la primera cámara 12 incluye dos tubos de puerto que tienen, por ejemplo, diferentes longitudes. Tal como se muestra en la figura 1, el tubo de puerto corto 20 puede utilizarse para añadir otros constituyentes a la primera cámara 12 durante la formulación de la solución de la presente invención, en caso

necesario. El tubo de puerto largo 22 se puede utilizar para acoplar de forma adaptada la primera cámara 12 al paciente por medio, por ejemplo, de una línea de administración a un paciente (no mostrada). El segundo recipiente o la segunda cámara 14 tiene un único tubo de puerto 24 que se extiende desde el mismo que está cerrado por medio de, por ejemplo, una varilla sólida (no mostrada). A este respecto, no es posible añadir ningún componente adicional a esta cámara y/o conectar esta cámara a la línea de administración a un paciente, de tal forma que la cámara 14 no puede adaptarse para suministrar sus componentes al paciente.

En una forma de realización, la transferencia de producto dentro de la bolsa de múltiples cámaras 10 se inicia, por lo tanto, desde la segunda cámara 14 a la primera cámara 12 de forma que los componentes de cada cámara se puedan mezclar adecuadamente para formar la solución basada en icodextrina. A este respecto, la primera cámara 12 tiene un volumen mayor que la segunda cámara 14, de forma que los componentes de cada cámara puedan mezclarse adecuadamente una vez que se haya producido la transferencia desde la segunda cámara a la primera cámara. Por lo tanto, la bolsa de múltiples cámaras 10 puede alojar al menos dos soluciones que, después de su mezclado, proporcionarán una solución de diálisis lista para su uso. Un ejemplo del recipiente de múltiples cámaras se expone en la patente de Estados Unidos N° 5.431.496. La bolsa de múltiples cámaras puede estar fabricada de un material permeable a los gases, tal como polipropileno, poli(cloruro de vinilo) o similares.

En una forma de realización, el recipiente se puede fabricar con una barrera a gases de cualquier forma adecuada. Por ejemplo, la barrera a gases puede encontrarse en el material del recipiente. Como alternativa, la barrera a gases puede ser una sobrebolsa, un revestimiento secundario o similar. La barrera a gases puede estar compuesta de cualquier material adecuado. En una forma de realización, la barrera a gases está compuesta de acetato de etilvinilo, dicloruro de polivinilo, un copolímero de acetato de etilvinilo y dicloruro de polivinilo, otros materiales adecuados que incluyen materiales poliméricos y combinaciones de los mismos.

Deberá apreciarse que el recipiente de la presente invención puede fabricarse a partir de una diversidad de materiales diferentes y adecuados y configurarse de varias formas adecuadas de modo que la solución basada en icodextrina pueda formularse y administrarse eficazmente al paciente durante el tratamiento médico. Por ejemplo, la segunda cámara puede tener un volumen mayor que la primera cámara, de forma que la solución basada en icodextrina se pueda preparar y administrar de un modo fácil y eficaz al paciente desde la segunda cámara.

La solución a base de icodextrina se prepara mezclando al menos dos partes antes de su uso. En una forma de realización, la solución basada en icodextrina mixta incluye al menos de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dl) de icodextrina, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (meq/l) de calcio, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (meq/l) de magnesio, de aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (meq/l) de sodio, de aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (meq/l) de cloruro, de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (meq/l) de lactato, similares y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la solución mixta puede incluir aproximadamente 5,0 mM o menos de bicarbonato.

En una forma de realización, la solución mixta tiene un pH que varía de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,4. El estabilizador de pH de la segunda parte se puede incluir en la solución mixta, en una forma de realización, en una cantidad que varía de aproximadamente 25,0 meq/l a aproximadamente 45,0 meq/l. La solución basada en icodextrina presenta, en una forma de realización, una relación en volumen de la solución que contiene icodextrina y la solución tampón que varía de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3.

A modo de ejemplo y no de limitación, se expondrán ahora ejemplos de la presente invención.

Composición de ejemplo uno

COMPOSICIÓN DE LA CÁMARA DE POLÍMERO DE GLUCOSA

Icodextrina (g/l)	100,0 - 220,0
Cloruro de calcio dihidratado (meq/l)	5,0 - 10,0
Cloruro de magnesio hexahidratado (meq/l)	0,5 - 2,0
HCl para el ajuste del pH entre 2,5 y 5,0	

COMPOSICIÓN DE LA CÁMARA DE TAMPÓN

Cloruro de sodio (meq/l)	50,0 - 150,0
Lactato de sodio (meq/l)	50,0 - 120,0
Bicarbonato de sodio para el ajuste del pH entre 8,0 y 9,0	

Composición de ejemplo dos

COMPOSICIÓN DE LA CÁMARA DE POLÍMERO DE GLUCOSA (Cámara grande)

Icodextrina (g/l)	121
Cloruro de sodio (g/l)	4,22
Cloruro de calcio dihidratado (meq/l)	0,40
Cloruro de magnesio hexahidratado (meq/l)	0,08
Lactato de sodio (g/l)	3,50
pH	de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 5,4

5

COMPOSICIÓN DE LA CÁMARA DE TAMPÓN (Cámara pequeña)

Cloruro de sodio (g/l)	7,42
Lactato de sodio (g/l)	6,15
Bicarbonato de sodio (g/l)	0,58
pH	de aproximadamente 8,2 a aproximadamente 8,7

COMPOSICIÓN DE ICODEXTRINA Y IÓNICA DE LA SOLUCIÓN MIXTA

Icodextrina (g/dl)	4,0 - 10,0
Calcio (meq/l)	0,5 - 4,0
Magnesio (meq/l)	0,25 - 2,0
Sodio (meq/l)	120,0 - 135,0
Cloruro (meq/l)	90,0 - 110,0
Lactato (meq/l)	30,0 - 45,0
Bicarbonato (mM)	NMT 5,0

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "NMT" significa no más de.

CARACTERÍSTICAS DE LA ICODEXTRINA

Peso molecular promedio en peso	10.000 – 20.000
Peso molecular promedio en número	4.000 – 8.000
Polidispersidad	1,0 - 4,0
Fracción > 100.000	NMT 1,0%
Mono-, di-, trisacáridos	NMT 5,0%
Polímeros lineales (alfa 1,4)	NLT 90,0%
Polímeros ramificados (alfa 1,6)	NMT 10,0%
Aluminio (solución al 10%)	< 10 ppb
Solubilidad acuosa	NLT 22,0%
Metales pesados	< 5 ppm

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "NLT" significa no menos de.

10

GRADO DE POLIMERIZACIÓN DE ICODEXTRINA (DP)

DP superior a 20	> 75%
DP superior a 40	> 50%
DP superior a 80	> 25%

Experimento uno

Este experimento se realizó para determinar el efecto del pH sobre la estabilidad de la icodextrina (solución al 7,5%). La estabilidad de la icodextrina se evaluó midiendo la absorbancia de las soluciones de icodextrina a diferentes valores de pH antes y después de la esterilización:

5

Preesterilización (pH)	Postesterilización (pH)	UA 284 nm	UA 228 nm
5,5*	5,4	0,022	0,044
4,0	3,9	0,011	0,012
3,5	3,5	0,013	0,010
3,0	3,0	0,011	0,010
2,5	2,5	0,016	0,014

* Esta era una solución de icodextrina disponible comercialmente. Las soluciones restantes analizadas según el Experimento uno se prepararon según una forma de realización de la presente invención.

Los datos del Experimento uno sugieren que la degradación de icodextrina podría reducirse en más del 50% ajustando el pH de preesterilización entre 2,5 y 4,0. Se observa que un pH demasiado ácido da como resultado la hidrólisis de la icodextrina, que tiene como consecuencia un cambio en el peso molecular de la icodextrina. El pH óptimo de la cámara de icodextrina es aquel en el que la hidrólisis y la degradación son mínimas.

10

Experimento dos

Este experimento se realizó para determinar el pH de la solución mixta que se preparó según una forma de realización de la presente invención.

15

La solución de la Parte uno se preparó mezclando los componentes siguientes en 1 litro de solución:

Icodextrina	207 g
Cloruro de calcio deshidratado	0,710 g
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,140 g
Se añadió HCl para el ajuste del pH a 3,0	
Volumen de la solución	758 ml

20

La solución de la Parte dos se preparó mezclando los componentes siguientes en 1 litro de solución:

Cloruro de sodio	8.44 g
Lactato de sodio	7,03 g
Se añadió bicarbonato de sodio para el ajuste del pH a 8,3	
Volumen de la solución	1332 ml

25

Las soluciones de la Parte uno y la Parte dos se combinaron para formar una solución mixta con la composición siguiente:

Icodextrina	7,5 g/dl
Calcio	3,5 meq/l
Magnesio	0,5 meq/l
Sodio	132 meq/l
Cloruro	96 meq/l
Lactato	40 meq/l
pH	7,0

5 Los resultados del Experimento dos indican que la solución de dos partes preparada tal como se ha expuesto anteriormente según una forma de realización de la presente invención tiene una composición que es ideal para su uso en diálisis peritoneal. La solución de dos partes y el uso del ajustador de pH de la forma descrita anteriormente según una forma de realización de la presente invención proporciona soluciones basadas en icodextrina que pueden prepararse con una estabilidad mejorada, un pH mejorado y, por lo tanto, una biocompatibilidad mejorada.

Deberá entenderse que serán evidentes para los expertos en la técnica diversos cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas del presente documento que se describen en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un recipiente de múltiples cámaras que aloja una solución de diálisis peritoneal de dos partes en el que
- 5 la primera parte se almacena en una primera cámara del recipiente de múltiples cámaras y en el que la primera parte consiste en una primera solución que contiene icodextrina que varía de aproximadamente 100,0 g/l a aproximadamente 220,0 g/l, en el que la primera parte tiene un pH que varía de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5,0; y en el que
- 10 la segunda parte se almacena en una segunda cámara del recipiente de múltiples cámaras y en el que
- la segunda parte comprende una solución tampón que tiene un pH que varía de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 12; y en el que la solución tampón no contiene aminoácidos con un pK^1 de entre 7 y 13, tales como glicina, alanina e histidina; y en el que la primera parte y la segunda parte están formadas y dispuestas de modo que la primera parte y la segunda parte se mezclen antes de su infusión a un paciente.
- 15
2. El recipiente de múltiples cámaras según la reivindicación 1, en el que la solución tampón comprende lactato de sodio.
- 20
3. El recipiente de múltiples cámaras según la reivindicación 1, en el que la solución tampón comprende bicarbonato de sodio.
4. El recipiente de múltiples cámaras según la reivindicación 1, en el que la primera parte y la segunda parte cuando se combinan forman una solución mixta que incluye:
- 25 de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 10,0 (g/dl) de icodextrina;
- de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 (meq/l) de calcio;
- 30 de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 (meq/l) de magnesio;
- de aproximadamente 120,0 a aproximadamente 135,0 (meq/l) de sodio;
- de aproximadamente 90,0 a aproximadamente 110,0 (meq/l) de cloruro;
- 35 de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 45,0 (meq/l) de lactato,
- y 5 mM o menos de bicarbonato.
- 40
5. El recipiente de múltiples cámaras según la reivindicación 1, en el que la primera solución comprende ácido láctico.
6. El recipiente de múltiples cámaras según la reivindicación 1, en el que la primera solución comprende un ácido inorgánico.
- 45

FIG.1

