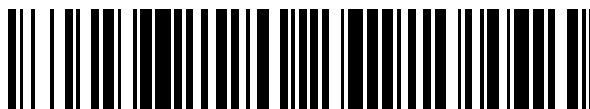


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 308**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 33/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2015 PCT/EP2015/001845**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16041634**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2015 E 15766050 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3193833**

54 Título: **Solución para diálisis**

30 Prioridad:

18.09.2014 DE 102014013885

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUPPERT, JOCHEN;
MATHIS, PASCAL y
BERLICH, ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 759 308 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

Solución para diálisis

La presente invención se refiere a una combinación de soluciones individuales, que están formadas de modo que después de su mezcla se forma una solución para diálisis, que contiene bicarbonato, calcio así como fosfato.

- 5 Las soluciones para diálisis amortiguadas con bicarbonato, que tienen calcio, contienen usualmente electrolitos, amortiguador y glucosa en concentraciones fisiológicamente eficaces.

A partir del estado de la técnica se conoce el suministro de estas soluciones en forma de soluciones individuales, que están alojadas en una bolsa de doble cámara. Se obtiene una solución para diálisis lista para el uso, mediante la mezcla de los contenidos de las cámaras.

- 10 Un problema en las soluciones para diálisis que, aparte de calcio o magnesio contienen también bicarbonato como amortiguador, consiste en que bajo determinadas condiciones, en particular para un valor de pH comparativamente alto y temperaturas comparativamente elevadas, pueden formarse carbonatos, lo cual es indeseado. En particular, una elevación del valor de pH condicionada por una pérdida de CO₂ por formación de gases, es responsable de las reacciones de precipitación.

- 15 Desde puntos de vista termodinámicos existe un valor máximo de pH, hasta el cual permanece estable la solución para diálisis, es decir hasta el cual no ocurren las precipitaciones mencionadas. Si se eleva el valor de pH de la solución para diálisis bajo condiciones de aplicación, como por ejemplo mediante el bombeo y calentamiento en un aparato de diálisis, puede alcanzarse un estado metaestable. Si este estado colapsa, precipitan los carbonatos difícilmente solubles, lo cual puede conducir a notables complicaciones en el tratamiento. Al respecto, debido a la mala solubilidad en medio básico, el carbonato de magnesio y carbonato de calcio representan compuestos críticos.

- 20 Mediante el suministro de las soluciones individuales en una bolsa de doble cámara puede alcanzarse, por un lado un almacenamiento separado del calcio y del hidrogenocarbonato por otro lado, y con ello una estabilidad aumentada en el almacenamiento de la solución para diálisis. A partir del estado de la técnica se conoce además la fabricación de láminas para bolsa a partir de una lámina de alta barrera, para contrarrestar el escape de CO₂ y con ello la elevación del valor de pH en la solución individual que tiene bicarbonato.

- 25 Sin embargo, a pesar de este empaque especial, durante la duración del almacenamiento se eleva el valor de pH de la solución para diálisis que tiene bicarbonato, lo cual tiene como consecuencia que en la mezcla de las dos soluciones individuales, el valor de pH de la solución de mezcla, es decir la solución lista para diálisis, así mismo se eleva antes de su uso.

- 30 Para evitar las precipitaciones en la mezcla o en el uso en el aparato de diálisis, tiene que asegurarse que el valor de pH de la solución para diálisis que tiene bicarbonato así como el valor de pH de la mezcla preparada a partir de las soluciones individuales, está en un marco relativamente estrecho.

El documento EP 2 206 504 A1 divulga soluciones estables para la diálisis, que contienen bicarbonato, calcio así como fosfato en una concentración de menos de 0,4 mmol/l.

- 35 Con ello, la presente invención basa el objetivo en mejorar las soluciones para diálisis del tipo mencionado anteriormente, con el fin de disminuir la probabilidad de ocurrencia de precipitaciones, respecto a las soluciones conocidas para diálisis.

- 40 Este objetivo es logrado mediante una combinación de soluciones individuales con los rasgos de la reivindicación 1. De acuerdo con ello, se prevé que las soluciones individuales de la combinación estén formadas de modo que después de su mezcla se forme una solución para diálisis, que contiene fosfato con una concentración en el intervalo de hasta 0,4 mmol/l, preferiblemente en el intervalo de hasta 0,375 mmol/l o en el intervalo de hasta 0,25 mmol/l y de modo particular preferiblemente en el intervalo de hasta 0,2 mmol/l.

- 45 La presencia de fosfato impide la precipitación de carbonato de calcio, en lo cual se presume que la adsorción de un complejo de CaHPO₄(ac) sobre la superficie del carbonato de calcio conduce a un bloqueo de los denominados "sitios activos de crecimiento de cristal".

- 50 Mediante la presencia de fosfato en los intervalos de concentración mencionados en la reivindicación 1, se eleva significativamente la estabilidad de la solución para diálisis y de soluciones individuales a partir de las cuales se obtiene la solución para diálisis, lo cual es atribuible a que se retarda o se impide completamente el colapso del intervalo metaestable. De este modo puede garantizarse una solución para diálisis más segura para la aplicación sobre el ciclo completo de vida del producto, preferiblemente durante una duración de 24 meses o más.

En este pasaje se pone de presente que el concepto "solución para diálisis" incluye cualquier solución que puede usarse en el marco de la diálisis. Bajo él se entienden también concentrados, que por ejemplo tienen que ser diluidos adicionalmente antes del uso para la diálisis, como también soluciones listas para el uso, que pueden ser usadas como tales en el marco de la diálisis.

- 5 Además, se pone de presente que el concepto "fosfato" comprende el anión fosfato como tal, como también compuestos que comprenden este ion, como por ejemplo sales o ésteres del ácido fosfórico. Preferiblemente el fosfato es ortofosfato.

10 La estabilización de la solución para diálisis o de las soluciones individuales mencionadas posteriormente ocurre con ello mediante adición de fosfato, mediante lo cual el límite superior del valor de pH en el cual ocurre una precipitación de carbonato de calcio, es desplazado adicionalmente al medio básico, es decir hasta mayores valores de pH. Entonces posibles reacciones de precipitación tienen lugar ya en mayores valores de pH, que usualmente no son alcanzados durante el tratamiento de diálisis o durante el almacenamiento de la solución para diálisis.

Esto conduce no sólo a una duración de almacenamiento más elevada, sino también a una notable ganancia en seguridad en el uso de la solución para diálisis en un aparato de diálisis.

- 15 Debido al hecho de que la concentración de fosfato está por debajo de valores de concentración fisiológica, no se influye en la eficacia médica de la solución para diálisis.

En un acondicionamiento preferido de la invención, la solución para diálisis contiene fosfato en un intervalo de 0,05 mmol/l a 0,25 mmol/l, en particular a 0,20 mmol/l.

El límite inferior de la concentración de fosfato en la solución para diálisis está preferiblemente en 0,05 mmol/l.

- 20 La solución para diálisis contiene electrolitos y opcionalmente un compuesto de hidrato de carbono, en el cual se trata preferiblemente de glucosa.

De acuerdo con la invención, se prevé que la solución para diálisis contenga sodio, dado el caso potasio, calcio, magnesio y cloruro. La mención de elementos en el marco de la presente invención se refiere a sus iones.

Puede preverse que sólo una de las soluciones individuales contenga fosfato.

- 25 El fosfato puede estar presente básicamente por ejemplo en forma de dihidrogenofosfato.

Otro acondicionamiento preferido de la invención consiste en que una de las soluciones individuales contiene calcio y otra solución individual, que no contiene calcio, contiene el fosfato. Preferiblemente el calcio y el fosfato son almacenados separadamente uno de otro. Además, preferiblemente se almacenan separadamente uno de otro el calcio e hidrogenocarbonato, es decir están presentes en diferentes soluciones individuales.

- 30 El fosfato y el hidrogenocarbonato se encuentran en una y la misma solución individual. En otro acondicionamiento preferido, el fosfato y el hidrogenocarbonato no están presentes en otra solución individual.

35 Una primera solución individual contiene calcio, magnesio, cloruro, dado el caso glucosa y dado el caso potasio y una segunda solución individual contiene sodio, cloruro, hidrogenocarbonato y fosfato. La primera solución individual no contiene preferiblemente fosfato ni hidrogenocarbonato. También el sodio está presente sólo en la segunda solución individual. La segunda solución individual no contiene preferiblemente calcio ni magnesio. Preferiblemente la segunda solución individual no contiene potasio y/o glucosa.

40 El calcio puede estar presente por ejemplo en una solución individual en un intervalo de concentración de 20 mmol/l a 40 mmol/l y preferiblemente en 30 mmol/l, el magnesio puede estar presente en una solución individual en un intervalo de concentración de 5 mmol/l a 15 mmol/l y preferiblemente en 10 mmol/l, el potasio puede estar presente por ejemplo en una solución individual en un intervalo de concentración de 0 mmol/l a 100 mmol/l, el sodio puede estar presente por ejemplo en una solución individual en un intervalo de concentración de 100 mmol/l a 200 mmol/l y preferiblemente en 140 mmol/l a 160 mmol/l y preferiblemente en 147,5 mmol/l, el hidrogenocarbonato puede estar presente por ejemplo en una solución individual en un intervalo de concentración de 30 mmol/l a 50 mmol/l y preferiblemente en 37 mmol/l, el fosfato puede estar presente por ejemplo en una solución individual en un intervalo de concentración de 0,05 mmol/l a 0,15 mmol/l y preferiblemente en 0,11 mmol/l, la glucosa puede estar presente por ejemplo en una solución individual en un intervalo de concentración de 100 mmol/l a 120 mmol/l y preferiblemente en 111 mmol/l y el cloruro puede estar presente en ambas soluciones individuales.

50 Al respecto, la concentración de cloruro en la solución individual, que contiene glucosa, puede estar en un intervalo de concentración de 60 mmol/l a 100 mmol/l y preferiblemente en 82 mmol/l y puede estar presente en la solución individual, que contiene el fosfato en un intervalo de concentración de 100 mmol/l a 120 mmol/l y preferiblemente en

110 mmol/l.

La solución de mezcla puede contener sodio en una concentración en el intervalo de 120 mmol/l a 160 mmol/l y preferiblemente de 140 mmol/l, potasio en el intervalo de 0 a 4 mmol/l, calcio en el intervalo de 1,0 mmol/l a 2,0 mmol/l y preferiblemente de 1,5 mmol/l, magnesio en el intervalo de 0,2 mmol/l a 0,8 mmol/l y preferiblemente de 0,5 mmol/l, cloruro en el intervalo de 100 mmol/l a 120 mmol/l y preferiblemente 109 mmol/l, hidrogenocarbonato en el intervalo de 30 mmol/l a 40 mmol/l y preferiblemente 35 mmol/l, fosfato o dihidrogenofosfato en el intervalo de 0,05 mmol/l a 0,15 mmol/l y preferiblemente 0,1 mmol/l y glucosa en el intervalo de 0 mmol/l a 7 mmol/l y preferiblemente 5,6 mmol/l.

Una posible composición de las soluciones individuales así como de la solución de mezcla preparada a partir de ellas es el resultado de la siguiente tabla:

[mmol/L]	Solución A [250 ml]	Solución B [4750 ml]	Solución de mezcla [5000 ml]
Sodio	0	147,48	140
Potasio	0	0	0
Calcio	30	0	1,5
Magnesio	10	0	0,5
Cloruro	82	110,42	109
Hidrogenocarbonato	0	36,95	35
Dihidrogenofosfato	0	0,105	0,1
Glucosa	111	0	5,55
Valor de pH (liberación)	2,40 - 3,00	7,00 - 7,30	7,00 - 7,25
Valor de pH (final de la durabilidad)	2,40 - 3,00	7,00 - 7,80	7,00 - 7,60

Básicamente, el potasio puede estar presente en la solución A por ejemplo en una concentración de 40, 60 o 80 mmol/l, en la solución de mezcla da entonces como resultado concentraciones de potasio de 2, 3 o 4 mmol/l.

Como es evidente a partir de esta tabla, la solución individual (solución B), que contiene el fosfato, está presente en un mayor volumen que la solución individual (solución A), que contiene calcio. en el ejemplo aquí presentado, el volumen de una solución individual es de 4,75 litros y el volumen de la otra solución individual es de 0,25 litros.

Es imaginable que la primera solución individual, que contiene calcio, no contiene hidrogenocarbonato y/o no contiene fosfato y/o no contiene sodio.

Además, es imaginable que la segunda solución individual, que contiene el fosfato, no contiene calcio y/o no contiene magnesio y/o no contiene potasio y/o no contiene glucosa.

La una solución individual exhibe un valor de pH en el intervalo de 2,4 a 3,0. Para esta solución individual se trata de la que contiene calcio, sin embargo preferiblemente no contiene hidrogenocarbonato.

Otra solución individual que contiene hidrogenocarbonato exhibe un valor de pH en el intervalo de 7,0 a 7,8.

El valor de pH de la solución para diálisis, que es obtenida mediante mezcla de las soluciones individuales, esta preferiblemente en el intervalo de 7,0 a 7,6.

La presente invención se refiere además a una bolsa de varias cámaras que comprende al menos dos cámaras, en

la que una de las cámaras exhibe una solución individual de la combinación de acuerdo con la invención y otra cámara exhibe otra solución individual de la combinación de acuerdo con la invención.

En un acondicionamiento preferido de la invención se previene que la bolsa de varias cámaras exhiba al menos una costura u otro medio de separación, que separe mutuamente las dos cámaras, en la cual la costura o el otro agente de separación pueden ser abiertos preferiblemente mediante presión sobre una de las cámaras.

Mediante un ejemplo de realización representado en los dibujos se ilustran en más detalle otras particularidades y ventajas de la invención.

Se muestran:

Figura 1: Curso del valor de pH de una solución para diálisis durante el tiempo para elevación del valor de pH, mediante escape de gas de CO₂.

Figura 2: Curso del valor de pH de una solución para diálisis sin y con fosfato durante el tiempo para elevación del valor de pH por escape de gas de CO₂.

Figura 3: Dependencia frente a la duración en tiempo de la precipitación de carbonato de calcio, así como del valor de pH de la solución para diálisis en la precipitación de carbonato de calcio de la concentración de fosfato de la solución para diálisis y

Figura 4: Dependencia de la duración en tiempo de la precipitación de carbonato de calcio de la concentración de fosfato de la solución para diálisis sin adición de citrato o fosfato, con adición de citrato y con adición de fosfato.

La figura 1 muestra el curso en el tiempo del valor de pH de una solución para diálisis a lo largo del tiempo durante el escape de gas de CO₂ de la solución para diálisis.

Para la determinación de la estabilidad de la solución para diálisis puede consultarse por ejemplo el "Rapid Controlled Precipitation Method" o el "Critical pH-method, como se describen en F. Hui et al: Journal European of Water Quality (Journal Europeen d'Hydrologie) T.33 Fasc. 1 (2002).

Los resultados descritos en el marco de esta invención fueron obtenidos mediante un Procedimiento Rápido de Precipitación Controlada modificado. La construcción experimental consiste en seis matraces de 3 cuellos (Carousel-6 de la compañía Radleys), que son abiertos hacia arriba, para garantizar un escape uniforme de gas de CO₂ de la solución. Además, esta construcción permite una medición en línea de por ejemplo el valor de pH y conductividad, así como el calentamiento simultáneo del matraz.

El principio básico del procedimiento usado consiste en que se eleva lentamente el valor de pH de la solución de mezcla o de la solución para diálisis, mediante el escape controlado de gas de CO₂, hasta que la solución para diálisis alcanza un estado metaestable. Esto es evidente en la figura 1 hasta punto tg de tiempo.

Si colapsa la solución para diálisis por precipitación del carbonato de calcio, esto es perceptible mediante un descenso del valor de pH y de la conductividad. Cronológicamente, inmediatamente después de ello puede observarse ópticamente un precipitado blanco. El valor máximo de pH, que en la figura 1 es denominado como "pH max", hasta el cual no ocurren precipitaciones, es visto como parámetro para la estabilidad de una solución para diálisis.

Como se cita, el punto tg de tiempo (tiempo de germinación) es el primer tiempo de medición, en el cual se detecta un descenso en el valor de pH.

En la figura 1 se representa la elevación del valor de pH hasta el punto tg de tiempo, por el escape de gas de CO₂ de la solución para diálisis. Como es evidente esto a partir de la figura 1, surge un máximo local de valor de pH. Después de este punto tiene lugar la sobresaturación de la solución para diálisis y ocurre la precipitación de carbonato de calcio. En la precipitación se retiran iones carbonato de la solución para diálisis. El valor de pH baja y debido a la reacción de equilibrio con hidrogenocarbonato se forman de manera creciente protones, lo cual conduce a la disminución del valor de pH.

Mediante la adición de fosfato o de ortofosfato puede elevarse significativamente la estabilidad de la solución para diálisis o una solución individual, lo cual retarda el colapso del intervalo metaestable o incluso lo impide.

Esto surge como resultado de la figura 2. Esta figura muestra como línea A el curso del valor de pH de una solución para diálisis que contiene sodio, calcio, magnesio, cloruro, hidrogenocarbonato y glucosa, aunque sin fosfato, durante el tiempo. La línea B muestra el curso del valor de pH de una solución idéntica para diálisis, que como única diferencia contiene 0,1 mmol/l de fosfato.

El ensayo subyacente de la figura 2 fue ejecutado con un volumen de llenado de 275 ml y los matraces de 3 cuellos fueron cerrados con orificios con aberturas de 3 mm de diámetro, para controlar el escape de gas de CO₂. El ensayo fue ejecutado con un valor inicial de pH de 7,4 y a una temperatura de 60 °C.

5 Como es evidente a partir del curso de acuerdo con la línea A, el valor de pH crece primero hasta un valor máximo de 7,47. Entonces, debido a la precipitación del carbonato de calcio, el valor de pH disminuye. Esto tiene lugar en un momento de 45 min después del inicio del ensayo, es decir tg = 45 min.

10 La línea B muestra que la adición de fosfato tiene una influencia esencial en el curso del valor de pH. El valor de pH máximo alcanzable es de 8,02 y el periodo de tiempo hasta la ocurrencia de la precipitación del carbonato de calcio es de aproximadamente 22 horas. Eso significa que por la presencia de fosfato, se eleva no sólo el valor de pH, al cual ocurre una precipitación de carbonato de calcio, sino también el intervalo de tiempo hasta que ocurre esta precipitación.

El efecto del fosfato como agente estabilizante de la solución para diálisis es dependiente de la temperatura y la concentración.

15 La figura 3 muestra el curso del valor máximo de pH, es decir el valor de pH que es medido en la ocurrencia de la precipitación, así como el intervalo de tiempo (tg), que transcurre desde el inicio del ensayo, hasta la precipitación. Los ensayos fueron ejecutados con el ajuste de ensayo escrito en la figura 1.

20 Como es evidente a partir de la figura 3, los efectos estabilizantes del ortofosfato dependen de la temperatura y de la concentración. La estabilidad de las soluciones para diálisis depende de manera significativa de la concentración de fosfato, la cual disminuye nuevamente, tanto en los respectivos valores pH-max alcanzados, es decir, expresados en los valores máximos de pH hasta los cuales las soluciones para diálisis son estables, como también en los valores tg, es decir, en los intervalos de tiempo que transcurren desde el inicio del ensayo hasta que ocurre la precipitación y el valor de pH.

En la figura 3 las líneas D, E y F son los cursos de los valores pH-max para una temperatura de solución de 25 °C (línea D), 40 °C (línea E) y 60 °C (línea F).

25 A partir de la figura 3 se tiene como resultado además claramente una dependencia del efecto estabilizante frente a la temperatura. Así, a partir de la figura 3 se puede reconocer que por ejemplo a una temperatura de 25 °C (columnas D') una solución para diálisis con un contenido de fosfato 0,375 mmol/l exhibe la máxima estabilidad, a una temperatura de 40 °C (columnas E') sin embargo una solución para diálisis con un contenido de fosfato de 0,2 mmol/l es la más estable. A una temperatura de 60 °C (columnas F') una solución para diálisis con una concentración de fosfato de 0,15 mmol/l muestra la estabilidad más grande.

La figura 4 muestra la dependencia del efecto estabilizante frente a la concentración, a modo de ejemplo para una temperatura de solución de 40 °C.

35 Como es evidente a partir de la figura 4 y consistente con la figura 3, a esta temperatura se alcanza un máximo de estabilidad a una concentración de fosfato de 0,2 mmol/l. Las soluciones para diálisis que tienen fosfato están marcadas con las letras P. A esta temperatura, para otra elevación de la concentración de fosfato disminuye nuevamente la estabilidad de la solución para diálisis, lo cual es reconocible porque el intervalo tg de tiempo hasta la precipitación es a su vez menor.

La disminución de la estabilidad de la solución para diálisis a la temperatura mencionada de 40 °C, desde una concentración de fosfato de 0,2 mmol/l, es atribuible a que se forman fosfatos de calcio difícilmente solubles.

40 En el intervalo G1 no se observa precipitación de fosfato de calcio, mientras en el intervalo G2 tiene lugar una precipitación de fosfato de calcio.

45 A partir de la figura 4 es evidente además que una adición de citrato (c = 1 mmol/l; sin fosfato) (letra C) causa incluso una cierta estabilización de la solución para diálisis, en comparación con una solución para diálisis sin agente estabilizante (letra K), y que sin embargo el efecto estabilizante en el caso de fosfato es esencialmente más pronunciado.

De este modo, una solución para diálisis con 0,1 mmol/l de fosfato bajo las condiciones de ensayo mencionadas anteriormente, tiene una estabilidad que es aproximadamente el doble de la de una solución para diálisis con 1 mmol/l de citrato.

50 Además, a partir de la figura 4 se tiene como resultado que una concentración de fosfato en el intervalo medicinal relevante de 0,8 mmol/l a 1,25 mmol/l (letras H), para composición de solución de otro modo análoga, no exhibe ningún aumento en la estabilidad.

- 5 En resumen, con ello se registra que la adición de fosfato o de ortofosfato en los intervalos de concentración reivindicados conduce a una elevación significativa de estabilidad de las soluciones para diálisis que contienen calcio, amortiguadas con bicarbonato. Puede reducirse esencialmente la probabilidad de reacciones de precipitación, lo cual mejora claramente la seguridad como también la durabilidad de soluciones para diálisis, sin influir en la eficacia medicinal. Las bajas concentraciones de fosfato de acuerdo con la invención no tienen ninguna eficacia medicinal, de modo que las soluciones para diálisis pueden ser usadas sin más en el marco de la diálisis.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de varias, preferiblemente de exactamente dos soluciones individuales, que están formadas de modo que después de su mezcla forman mutuamente una solución para diálisis que contiene bicarbonato, calcio así como fosfato, en la que la solución para diálisis contiene fosfato con una concentración en el intervalo de hasta 0,4 mmol/l, preferiblemente en el intervalo de hasta 0,375 mmol/ o en el intervalo de hasta 0,25 mmol/l y de modo particular preferiblemente en el intervalo de hasta 0,2 mmol/l, en la que una primera solución individual contiene calcio, magnesio, cloruro, dado el caso glucosa y dado el caso potasio y una segunda solución individual contiene sodio, cloruro, hidrogenocarbonato y fosfato,
5 **caracterizada porque**
- 10 la primera solución individual no contiene sodio, porque la primera solución individual exhibe un valor de pH en el intervalo de 2,4 a 3,0 y la segunda solución individual exhibe un valor de pH en el intervalo de 7,0 a 7,8, y porque la segunda solución individual está presente en un volumen mayor que la primera solución individual.
2. Combinación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada porque** la solución para diálisis contiene fosfato en un intervalo de 0,05 mmol/l a 0,25 mmol/l.
- 15 3. Combinación de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** la solución para diálisis exhibe fosfato en un intervalo de al menos 0,05 mmol/l.
4. Combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** la primera solución individual no contiene hidrogenocarbonato y/o no contiene fosfato.
- 20 5. Combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** la segunda solución individual no contiene calcio y/o no contiene magnesio y/o no contiene potasio y/o no contiene glucosa.
6. Bolsa de varias cámaras que comprende al menos dos cámaras, en la que una de las cámaras exhibe la primera solución individual de la combinación y otra cámara exhibe la segunda solución individual de la combinación, de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes.
- 25 7. Bolsa de varias cámaras de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada porque** la bolsa de varias cámaras exhibe al menos una costura u otro agente de separación, que separa mutuamente las dos cámaras, en la que la costura o el agente de separación puede ser abierto preferiblemente mediante presión sobre una de las cámaras.

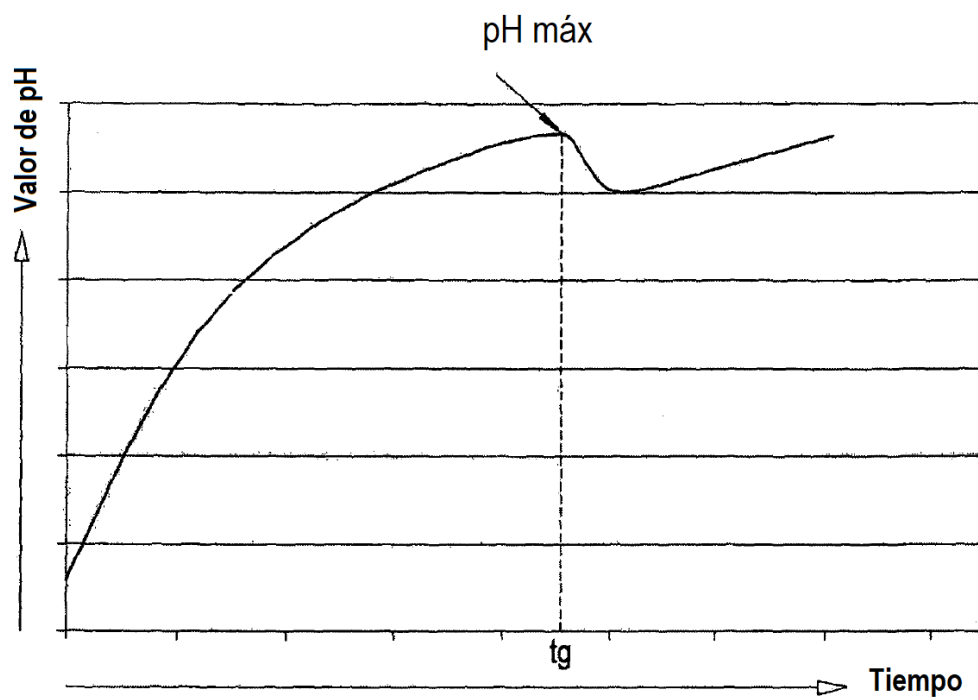


Fig. 1

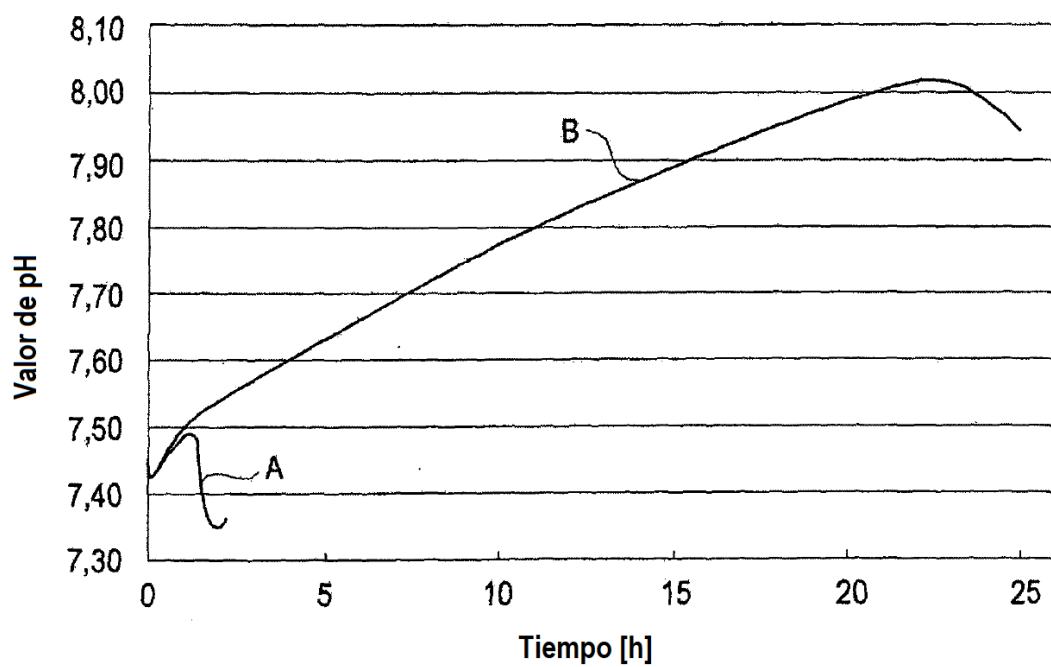


Fig. 2

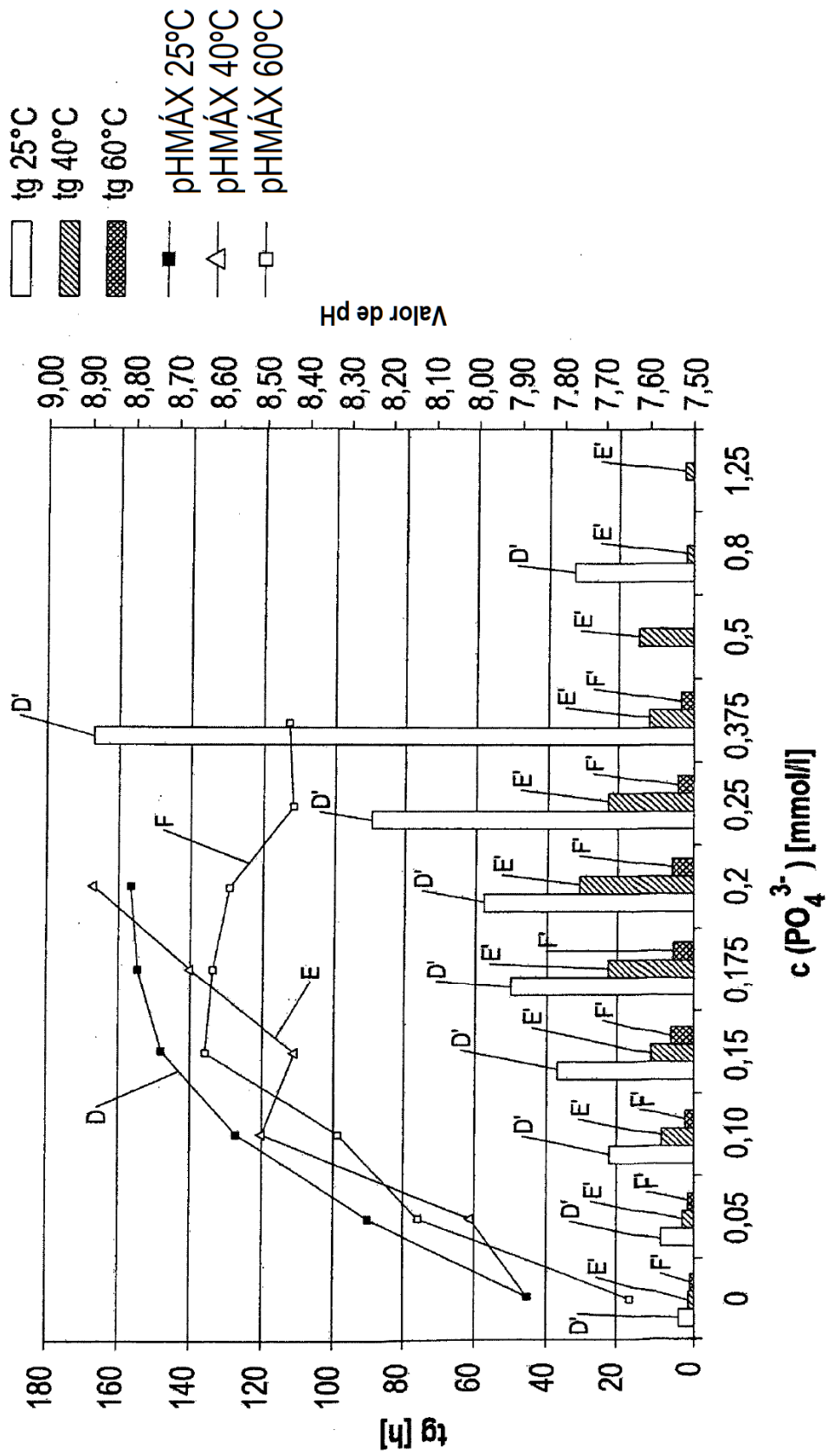


Fig. 3

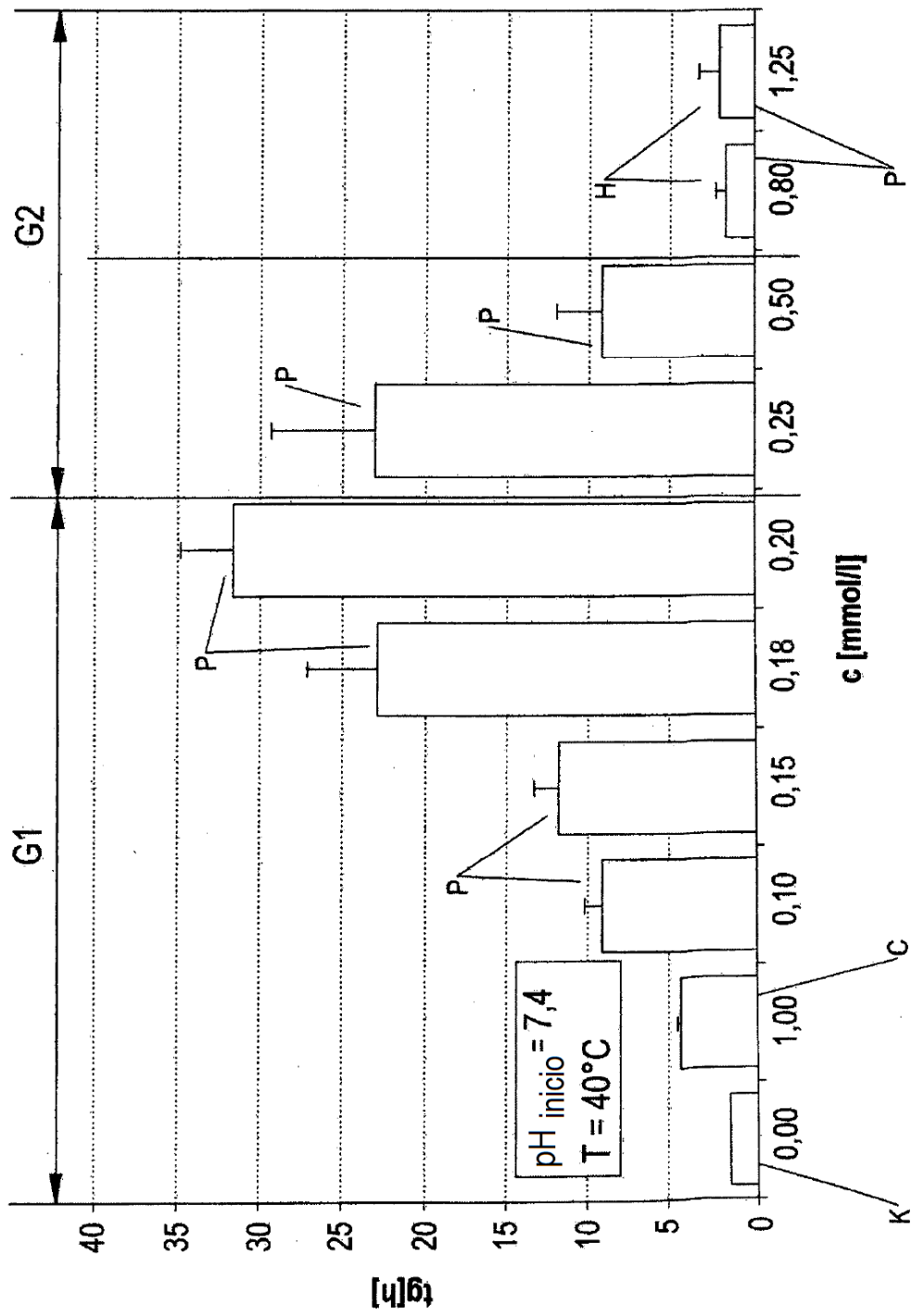


Fig. 4