

(12) **Übersetzung der neuen europäischen  
Patentschrift**

(97) Veröffentlichungsnummer: EP 1131077

(96) Anmeldenummer: 2000950792 (51) Int. Cl.: **A61K 33/10** (2006.01)  
(96) Anmeldetag: 27.07.2000 **A61M 1/16** (2006.01)  
(45) Ausgabetag: 31.01.2022 **A61M 1/28** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61K 33/14** (2006.01)

(30) <b>Priorität:</b> 10.09.1999 US 393743 beansprucht.	(73) <b>Patentinhaber:</b> NIKKISO CO., LTD. SHIBUYA-KU TOKYO 150-6022 (JP)
(97) <b>Veröffentlichungstag der Anmeldung:</b> 12.09.2001 Patentblatt 01/37	(72) <b>Erfinder:</b> DUPONCHELLE, ANNICK B-1150 BRUXELLES (BE) FAICT, DIRK B-9968 ASSENEDE (BE) BALTEAU, PATRICK B-5032 BOTHEY (BE) HARTMAN, JEAN-PIERRE B-1640 RHODE-ST-GENESE (BE) MARTIS, LEO LONG GROVE, IL 60047 (US) PELUSO, FRANCESCO B-3001 - HEVERLEE (BE)
(97) <b>Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:</b> 13.09.2006 Patentblatt 06/37	(74) <b>Vertreter:</b> SONN Patentanwälte OG 1010 Wien (ÖSTERREICH)
(97) <b>Hinweis auf Einspruchsentscheidung:</b> 15.11.2017 Patentblatt 17/46	
(84) <b>Benannte Vertragsstaaten:</b> AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE	
(56) <b>Entgegenhaltungen:</b> Die Entgegenhaltungen entnehmen Sie bitte der entsprechenden europäischen Druckschrift.	

(54) **ZWEITEILIGE BICARBONATLÖSUNG FÜR DIE PERITONEALDIALYSE ODER ALS  
SUBSTITUTIONSLÖSUNG FÜR DIE KONTINUIERLICHE NIERENSUBSTITUTIONSTHERAPIE**

**Beschreibung****HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Peritonealdialyse und Nierensubstitutionstherapie, wie Hämofiltration und Hämodiafiltration. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einen Mehrkammerbehälter zur Lagerung von von Bicarbonat-basierten Lösungen für Peritonealdialyse und Hämofiltration.

**[0002]** Um die Nachteile zu überwinden, die häufig mit klassischer Hämodialyse assoziiert sind, wurden andere Techniken entwickelt, wie Peritonealdialyse und Hämofiltration. Die Peritonealdialyse verwendet das eigene Peritoneum des Patienten als eine semipermeable Membran. Das Peritoneum ist eine membranartige Auskleidung der Körperhöhle, das aufgrund der großen Anzahl von Blutgefäßen und Kapillaren in der Lage ist, als eine natürliche semipermeable Membran zu wirken.

**[0003]** In der Peritonealdialyse wird eine sterile Dialyselösung unter Verwendung eines Katheters in die Peritonealhöhle eingeführt. Nach einem ausreichenden Zeitraum wird ein Austausch von gelösten Stoffen zwischen dem Dialysat und dem Blut erreicht. Eine Flüssigkeitsentfernung wird erreicht, indem ein geeigneter osmotischer Gradient von dem Blut zu dem Dialysat bereitgestellt wird, um zu erlauben, dass Wasser aus dem Blut herausfließt. Dies erlaubt es, dass dem Blut eine gute Säure-Base-, Elektrolyt- und Flüssigkeitsbalance zurückgegeben wird. Die Dialyselösung fließt einfach durch den Katheter aus der Körperhöhle ab.

**[0004]** Hämofiltration ist eine Konvektions-basierte Blutreinigungstechnik. Der Blutzugang kann venös oder arteriovenös sein. Wenn Blut durch den Hämofilter fließt, bewirkt ein transmembraner Druckgradient zwischen dem Blutkompartiment und dem Ultrafiltratkompartiment, dass Plasmawasser durch die hochpermeable Membran gefiltert wird. Wenn das Wasser die Membran durchdringt, konvektiert es kleine und große Moleküle durch die Membran und reinigt so das Blut. Eine überschüssige Menge an Plasmawasser wird durch Filtration eliminiert. Um deshalb den Körper bezüglich Wasser ausbalanciert zu halten, muss durch eine ausbalancierte Elektrolytlösung (Austausch- oder Substitutionsfluid), die intravenös infundiert wird, ständig Fluid substituiert werden. Dieses Substitutionsfluid kann entweder in den arteriellen Blutstrom, der zu dem Hämofilter (Vorverdünnung) führt, oder in den venösen Blutstrom,

der den Hämofilter verlässt, infundiert werden.

**[0005]** Zusätzlich zu der Entfernung von metabolischen Produkten liegt eines der wichtigsten Probleme jeder Nierensubstitutionstherapie, wie Hämodialyse, Hämofiltration und Peritonealdialyse, in der Korrektur der metabolischen Azidose. Aus diesem Grund enthalten die Dialyselösungen, die in jedem dieser Verfahren verwendet werden, einen Puffer.

**[0006]** Drei gebräuchliche Puffer, die oft in Dialyselösungen verwendet werden, sind Bicarbonat, Lactat und Acetat. Während anfänglich Bicarbonat der primäre Puffer war, der in Dialyselösungen verwendet wurde, wurden über die Zeit Lactat und Acetat als Substituenten für Bicarbonat verwendet. Dies lag an den Schwierigkeiten in der Herstellung und Lagerung von Bicarbonat-gepufferten Dialyselösungen. Es wurde gefunden, dass Lactat und Acetatpuffer gegenüber den vorherigen Bicarbonat-gepufferten Lösungen eine größere Stabilität bei der Verwendung bereitstellen. Siehe US Patent Nr. 5,211,643.

**[0007]** Da jedoch Bicarbonationen Vorteile gegenüber Acetat- oder Lactationen aufweisen, wird Bicarbonat zunehmend wieder als der primäre Puffer in Dialyselösungen verwendet. Es wurden Tests durchgeführt, die zeigen, dass Patienten eine bessere Toleranz gegenüber Bicarbonat-Dialyselösungen zeigen. In Patienten mit einem multiplen Organversagen sind Bicarbonat-gepufferte Lösungen aufgrund des Mangels an metabolischer Wechselwirkung bevorzugt. Weiterhin erfordern bestimmte Behandlungen sterile Dialyselösungen mit Bicarbonat, Calcium und Magnesium.

**[0008]** Zum Beispiel kann ein urämischer Patient, der Hypertonie und Lactatazidose entwickelt hat, zu dialysieren sein. In einem solchen Patienten kann das Lactat oder Acetat in herkömmlichen Dialysaten aufgrund von Gewebehypoxie nicht zu Bicarbonat zu metabolisieren sein, und die Azidose kann weiter verschlechtert werden, weil Bicarbonat während der Dialyse entfernt wird. Die Verwendung von Bicarbonat-enthaltenden Dialysaten in einem solchen Patienten wird dem Blut Bicarbonat zuführen und auch Lactat entfernen. Aus diesen Gründen haben einige Forscher Bicarbonat-gepufferte Dialyse als begleitende Behandlung für schwere Lactatazidose empfohlen. T. S. Ing. et al., Biocarbonate-buffered peritoneal dialysis, The International Journal of Artificial Organs, Band 8, Nr. 3, S. 121-124 (1985).

**[0009]** Eine andere mögliche Anwendung von Bicarbonat-gepufferten Lösungen kann bei Patienten angezeigt sein, die abdominale Schmerzen oder Unwohlsein empfinden, wenn herkömmliche Acetat- oder Lactat-gepufferte Dialysate infundiert werden. Die abdominalen Schmerzen können mit der unphysiologisch hohen Azidität von Acetat- und Lactat-gepufferten Dialysaten verbunden sein. Es ist vorstellbar, dass Bicarbonat-gepufferte Dialysate mit ihrem physiologischeren pH das Auftreten von solchen Symptomen verringern könnten. *Id.*

**[0010]** Die Verwendung von medizinischen Bicarbonatlösungen für die Injektion oder für die Dialysebehandlung ist bekannt. Jedoch ist aufgrund der Schwierigkeiten bei der Herstellung und Lagerung dieser Lösungen ein großer Anteil der Fachliteratur den Versuchen gewidmet, das Stabilitätsproblem von Bicarbonatlösungen zu verringern. Drei Hauptprobleme müssen angegangen werden, wenn medizinische Bicarbonatlösungen hergestellt und gelagert werden.

**[0011]** Erstens liegt Bicarbonat in Lösung im Gleichgewicht mit  $\text{CO}_2$ -Gas vor, das einfach aus der Lösung entweicht. Im Ergebnis kann sich Carbonat, ein potenzielles Reizmittel, bilden, und der pH der Lösung wird dadurch erhöht. Um zu verhindern, dass dieses Phänomen auftritt, kann das Bicarbonat bis unmittelbar vor der Verwendung in einer Pulverform gelagert werden, wie in dem US Patent Nr. 4,489,535 und in Jonsson et al., europäische Patentanmeldung 0 278 100, für maschinengesteuerte Dialyse beschrieben.

**[0012]** Alternativ dazu kann eine nicht permeable Gasbarriere verwendet werden, um die Lösung zu schützen. Oder es kann für die Hämodialyse der  $\text{CO}_2$ -Gehalt der Lösung kontrolliert werden, wie in Murphy et al., *Use of An Artificial Kidney*, J. Lab. Clin. Med., Band 40, S. 436-444 (1952), beschrieben ist. Das US Patent Nr. 4,584,176 und das europäische Patent Nr. 0 209 607 beschreiben die Regulierung des  $\text{CO}_2$ -Gehalts einer Bicarbonat-basierten Lösung. Darüber hinaus wurde die Zugabe von Puffern, wie Glycylglycin, vorgeschlagen, um die Bicarbonatlösung weiter zu stabilisieren. Siehe US Patent Nr. 4,959,175.

**[0013]** Weiterhin fokussiert sich ein anderer Ansatz auf die Bildung von Kohlendioxid innerhalb eines Behälters, um Bicarbonatlösungen zu stabilisieren. Siehe US Patent Nr. 5,383,324. In dem '324 Patent kann eine Vorrichtung verwendet werden, um den Kohlendioxiddruck innerhalb eines Behälters zu erzeugen und aufrecht zu

erhalten. Die Vorrichtung kann entweder innerhalb eines Behälters angeordnet werden, der die Bicarbonatlösung enthält, oder innerhalb eines Überbeutels, der den Behälter, der mit der Bicarbonatlösung gefüllt ist, umgibt. Die Vorrichtung kann vor, während oder nach dem Dampfsterilisieren verwendet werden.

**[0014]** Zweitens enthalten Bicarbonatlösungen für die Injektion und für die Dialyse im Allgemeinen Calcium und/oder Magnesiumionen. In der Gegenwart von Bicarbonat bilden diese Ionen jeweils Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat, die bei erhöhten pH-Werten typischerweise aus der Lösung ausfallen. Um diesem Problem anfangs abzuhelpfen wurden Bicarbonatlösungen häufig aus Konzentraten hergestellt, die von gering konzentriert, zweifach oder geringer bis zu sehr viel höher konzentrierten Lösungen reichten. Bicarbonat auf der einen Seite und Calcium und/oder Magnesium auf der anderen Seite sind in getrennten Konzentraten enthalten. Diese Konzentrate werden anschließend gemischt, um eine gebrauchsfertige Lösung zu erhalten. Alternativ dazu werden die Konzentrate gemischt und verdünnt oder verdünnt und gemischt.

**[0015]** Um das Ausfallen der Carbonatsalze zu vermeiden, wurde vorgeschlagen, dass das Bicarbonatkonzentrat angesäuert werden sollte, wenn es hergestellt wird. Siehe US Patent Nr. 5,211,643. Insbesondere schlägt das '643 Patent das Einstellen des pH-Werts des Bicarbonatkonzentrats auf weniger als 7,6 durch das Zugeben einer physiologisch verträglichen Säure vor.

**[0016]** Alternativ dazu haben andere vorgeschlagen, den pH des Bicarbonatkonzentrats uneingestellt zu belassen. Siehe US Patent Nr. 4,489,535. Uneingestellt belassen beträgt der pH des Bicarbonatkonzentrats ungefähr 8,0-8,4, Merck Index, 12. Aufl., Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, S. 1472 (1996); Boen ST, A clinical study of factors governing its effectiveness, Peritoneal Dialysis, S. 76, Van Gorcum & Comp, Assen, Niederlande (1959); Odel HM et al., Peritoneal lavage as an effective means of extrarenal excretion. A clinical appraisal, American Journal of Medicine, 9, 63-77 (1950). Das nicht eingestellte Bicarbonatkonzentrat wird anschließend mit einer Säure oder einem angesäuerten Konzentrat gemischt, entweder vor oder nach der Verdünnung, wenn eine Verdünnung benötigt wird. Die Ansäuerung wird mit organischen Säuren (Essigsäure, Milchsäure), anorganischen Säuren (Salzsäure) oder mit Kohlendioxid erreicht. Ing. et al., Bicarbonate-buffered

peritoneal diaylsis, Band 8, Nr. 3, S. 121-124 (1985).

**[0017]** Das Problem beider dieser Ansätze besteht darin, dass die Bicarbonat-basierte Lösung eine Gasbarriere benötigt, entweder als einen primären Behälter oder als einen Außenumschlag (over-wrap). Im Fall der versehentlichen Beschädigung der Gasbarriere wird das Bicarbonatkonzentrat Kohlendioxid verlieren, und der pH wird ansteigen. Nach dem Mischen des Säurekonzentrats mit dem Bicarbonatkonzentrat wird der pH des Bicarbonatkonzentrats nicht länger zu dem pH des Säurekonzentrats passen. Die gemischte Lösung wird nicht länger im physiologischen Bereich vorliegen, und ein Calciumcarbonat Präzipitat wird sich sofort beim Mischen bilden.

**[0018]** Um die Beschädigung der Gasbarriere zu vermeiden, wurden dicke Behälter anstelle von flexiblen Behältern verwendet. Jedoch kollabieren diese nicht beim Abfließen, und deshalb müssen sie zur Verwendung in der Peritonealdialyse oder Hämofiltration belüftet werden. Dies birgt das inhärente Risiko einer Infektion.

**[0019]** Das US Patent Nr. 5,296,242 an Zander beschreibt die Verwendung einer stabilen wässrigen Lösung in der Form von zwei getrennt gelagerten einzelnen Lösungen, von denen eine eine metabolisierte organische Säure und die andere Alkalibicarbonat und Alkalicarbonat enthält. Das '242 Patent betrifft das Einstellen des pH des Dextrose-Kompartiments mit einer organischen Säure; das Dextrose-Kompartiment wird in einem pH-Bereich von 4,0 bis 6,0 eingestellt. Nicht nur glauben die Erfinder, dass eine physiologische Lösung mit solch einem hohen pH für den Dextrosebestandteil nicht erreicht werden wird, sondern es entstehen auch Probleme aus der Verwendung von organischen Säuren. Zum Beispiel in Patienten mit Leberversagen hat der Körper Schwierigkeiten bei der Metabolisierung von organischen Säuren, und es ist deshalb bevorzugt, dass alle Puffer als Bicarbonat zur Verfügung stehen. Im Fall der Peritonealdialyse wird die Gegenwart von organischen Säuren und Dextrose in demselben Behälter die Bildung von Glucose-Degradationsprodukten verstärken, die wiederum die Peritonealmembran beschädigen können. Die EP 1 008 341 stellt eine lagerungsstabile Säurelösung von Glucose unter Verwendung von organischen Säuren bereit.

**[0020]** Drittens müssen Bicarbonatlösungen für die Injektion und für bestimmte Arten der Dialyse steril sein. Sterile Filtration, Dampfsterilisation, Bestrahlung und andere geeignete Sterilisationsverfahren können verwendet werden. Wenn Dampfsterilisation

verwendet wird, können viele Substanzen nicht zusammen mit Bicarbonat autoklaviert werden. Deshalb muss die Lösung mindestens in zwei Teilen sterilisiert werden: ein Teil enthält das Bicarbonat; und der andere Teil enthält die unverträgliche(n) Substanz(en), wie Dextrose. In der Praxis können zwei Behälter verwendet werden, oder alternativ können Mehrkammerbehälter verwendet werden. Siehe US Patente Nr. 4,396,383 und 4,465,488.

**[0021]** Im Lichte der Probleme, die mit Bicarbonat-basierten Lösungen assoziiert sind, werden die Bicarbonatlösungen für Peritonealdialyse typischerweise entweder im Krankenhaus unmittelbar vor der Verwendung hergestellt oder in einem Mehrkammerbehälter gelagert, der aus dampfsterilisierbarem Gasbarrierenmaterial hergestellt ist. Selbstverständlich ist die Herstellung der Bicarbonatlösung im Krankenhaus zeitaufwändig und stellt Sterilitätsprobleme dar. Andererseits sind die dampfsterilisierbaren Gasbarrierenmaterialien teuer, und die Barriere kann versehentlich aufgrund einer Beschädigung während der Herstellung und/oder des Transports verloren gehen.

**[0022]** Deshalb besteht nach wie vor ein Bedarf für einen verbesserten Weg zur Lagerung von Bicarbonat-basierten Lösungen.

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG**

**[0023]** Die vorliegende Erfindung stellt einen Mehrkammerbehälter zum Stabilisieren von Bicarbonat-basierten Peritonealdialyselösungen bereit. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einen neuen Weg, eine Bicarbonat-basierte Lösung für Peritonealdialyse oder Hämofiltration zu formulieren. Die erfindungsgemäße Lösung wird in einem Mehrkammerbehälter formuliert und gelagert, der ein alkalisches Bicarbonatkonzentrat und ein saures Konzentrat umfasst. Die Erfindung fokussiert sich auf die Einstellung der chemischen Parameter und der pH-Bereiche der Konzentrate, so dass nach dem Mischen die beiden Konzentrate immer eine Lösung mit einem verträglichen pH im physiologischen Bereich liefern. Die Erfindung vermeidet überraschenderweise die Notwendigkeit der Kohlendioxidzugabe zu der Bicarbonatlösung ebenso wie die Verwendung eines teuren Gasbarrierenmaterials, die zuvor verwendet wurden, um die Stabilität einer Bicarbonat-basierten Lösung aufrecht zu erhalten. Außerdem erfordert sie nicht die Verwendung von organischen Säuren oder anderen unerwünschten Substanzen.

**[0024]** Die vorliegende Erfindung stellt eine zweiteilige Bicarbonat enthaltende Lösung in einem Mehrkammerbehälter bereit. Der erste Teil der Lösung ist in einem ersten Behälter angeordnet. Der erste Teil schließt ein alkalisches Bicarbonatkonzentrat ein, dessen pH auf ungefähr 8,6 bis 10 eingestellt ist. Der zweite Teil der Lösung ist in einem zweiten Behälter angeordnet. Der zweite Teil schließt ein saures Konzentrat mit einem pH ein, der wirksam ist, wenn der erste Teil und der zweite Teil miteinander gemischt werden, ein Lösungsgemisch mit einem pH im Bereich von 6,5 bis 7,6 zu erhalten. Der pH des Säurekonzentrats reicht vorzugsweise von ungefähr 1,0 bis weniger als 3,0. Der erste und der zweite Behälter stellen jeweils zwei Kammern eines Mehrkammerbehälters dar.

**[0025]** Der pH des alkalischen Bicarbonats wird zum Zeitpunkt der Herstellung chemisch in Richtung alkalischerer Werte erhöht. Anfänglich, wenn es hergestellt wird, weist das Bicarbonatkonzentrat einen pH von 8,0 bis 8,4 auf. Das chemische Erhöhen des pH der Bicarbonatkomponente ist in der Tat kontraintuitiv, da der gewünschte pH-Bereich für das Lösungsgemisch 6,5 bis 7,6 (nahe dem pH des Bluts) beträgt, was deutlich unterhalb des pH einer frisch hergestellten Bicarbonatlösung liegt. Weiterhin verstärken sich die Wechselwirkungen zwischen den Behältern im Allgemeinen bei extremeren pH-Werten. Nichtsdestotrotz haben die Erfinder festgestellt, dass das Einstellen der Bicarbonatkomponente auf diese alkalischen pH-Werte, kombiniert mit einer Dextrosekomponente bei einem niedrigen pH, zu einem stabilen Produkt führt, das keine Gasbarriere benötigt.

**[0026]** In einer Ausführungsform ist der pH des Bicarbonatbasierten Konzentrats chemisch auf ungefähr 8,6 eingestellt, und er kann während der Lagerung über die Zeit weiter angepasst werden. Die inhärente Instabilität des Konzentrats steigert aufgrund des Kohlendioxidverlustes wirksam den pH über die Zeit und während der Lagerung, bis er einen Steady-State-Bereich von ungefähr 9 bis 10 erreicht. Der pH steigt natürlicherweise während der Lagerung an, wenn die Lösung in einem gasdurchlässigen Behälter aufbewahrt wird. Jedoch erlaubt es die anfängliche Einstellung, nach dem Mischen einen pH in einem physiologischen Bereich (6,5-7,6) zu erhalten.

**[0027]** Alternativ dazu wird das alkalische Bicarbonatkonzentrat durch Zugabe einer physiologisch verträglichen Base zu der

wässrigen Lösung eingestellt, die das Natriumbicarbonat mit einem Anfangs-pH von ungefähr 8,0-8,4 enthält, um den pH hiervon auf einen pH von ungefähr 9,0 bis 10,0 anzuheben.

**[0028]** Die Erfinder haben festgestellt, dass, wenn das Bicarbonatkonzentrat entweder formuliert oder es natürlicherweise zugelassen wird, dass es einen pH von ungefähr 9,0 bis 10,0 erreicht, der pH des Bicarbonat-basierten Konzentrats in einem stabilen Zustand und im Gleichgewicht mit der umgebenden Luft vorliegt. Mit einem Bicarbonatkonzentrat ausgehend von ungefähr pH 8,6, obwohl es einige Variation im pH der gemischten Bicarbonatlösung gibt, haben die Erfinder entdeckt, dass bei geeigneter Auswahl der Parameter der Konzentrate, insbesondere des pH des Dextrosekonzentrats, der pH des Lösungsgemisches immer innerhalb eines verträglichen physiologischen pH-Bereichs (6,5-7,6) liegt. Die Erfindung fokussiert sich wiederum auf die Einstellung der chemischen Parameter und der pH-Bereiche der Konzentrate.

**[0029]** Die vorliegende Erfindung stellt einen Mehrkammerbehälter zur Lagerung einer Bicarbonat-basierten Lösung für Peritonealdialyse oder Hämofiltration bereit. Der Behälter schließt eine erste Kammer ein, in der ein alkalisches Bicarbonatkonzentrat angeordnet ist. Das alkalische Bicarbonatkonzentrat ist auf einen pH in einem Bereich von ungefähr 8,6 bis 10,0 eingestellt. In der zweiten Kammer des Mehrkammerbehälters ist ein saures Konzentrat angeordnet. Das saure Konzentrat weist einen pH von ungefähr 1,0 - weniger als 3,0 auf, so dass, wenn das alkalische Bicarbonatkonzentrat mit dem sauren Konzentrat gemischt wird, ein Lösungsgemisch mit einem pH in einem physiologischen Bereich von ungefähr 6,5 bis 7,6 erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform weist das saure Konzentrat einen pH von ungefähr 1,3 bis 2,5 auf.

**[0030]** Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung eines Mehrkammerbehälters zur Formulierung einer Bicarbonat-basierten Lösung zur Peritonealdialyse.

**[0031]** Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass sie die Verwendung eines teuren Gasbarrierenmaterials vermeidet, um die Stabilität von Bicarbonat-basierten Lösungen aufrechtzuerhalten. Solche dampfsterilisierbaren Gasbarrierenmaterialien sind teuer, selten ausfallsicher und werden nicht benötigt, wenn die vorliegende Erfindung verwendet wird. Die Erfindung löst deshalb das Problem des Aufrechterhaltens der physikalischen

Integrität der Gasbarrierenmaterialien während der Herstellung und Lagerung. Folglich erlaubt die Erfindung die Herstellung von sterilen Bicarbonat-basierten Peritonealdialyselösungen in einer Herstellungsanlage zu sehr geringen Kosten und den Transport eines chemisch stabilen Produkts zum Krankenhaus oder zum Patienten nach Hause.

**[0032]** Noch ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass sie sicherstellt, dass die Bicarbonatlösung über lange Zeiträume gelagert werden kann, während sie eine Gasbarriere redundant macht. Die zweiteilige Lösung ist für mehr als sechs Monate stabil.

**[0033]** Darüber hinaus ist es ein Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass eine gebrauchsfertige Bicarbonat-basierte Lösung mit einem physiologischen pH-Bereich ohne die Verwendung von kostspieligen Gasbarrierenmaterialien erhalten werden kann.

**[0034]** Zusätzliche Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind in der detaillierten Beschreibung der derzeitig bevorzugten Ausführungsformen ebenso wie in den Zeichnungen beschrieben und werden daraus offensichtlich.

#### **KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN**

##### **[0035]**

FIG. 1 stellt einen Mehrkammerbeutel zur Lagerung einer zweiteiligen Bicarbonatlösung, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurde, dar.

FIG. 2 stellt graphisch die Verschiebung des pH Bereichs von Bicarbonatlösungen dar, die in Experiment Nr. 1 getestet wurden.

FIGS 3 und 4 stellen graphisch die jeweiligen pH-Bereiche von Bicarbonatkonzentraten, Säurekonzentraten und Lösungsgemischen für die in Experiment Nr. 5 durchgeführten Tests dar.

#### **DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER DERZEITIG BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN**

**[0036]** Die vorliegende Erfindung stellt einen Mehrkammerbehälter zum Stabilisieren Bicarbonat-basierter Lösungen bereit. Die Lösungen werden in mindestens zwei Teilen formuliert und gelagert - ein alkalisches Bicarbonatkonzentrat und ein Säurekonzentrat. Die zwei Teile sind in zwei getrennten Behältern angeordnet. Das

Bicarbonatkonzentrat wird eingestellt, so dass es einen pH im Bereich von ungefähr 8,6 bis 10,0 aufweist. Hingegen wird das saure Konzentrat bei einem stabilen sauren pH formuliert, so dass nach dem Mischen der beiden Konzentrate ein Lösungsgemisch mit einem pH in einem engen physiologischen Bereich erhalten wird. Das saure Konzentrat weist einen pH im Bereich von ungefähr 1,0 bis weniger als 3,0 auf. Das Lösungsgemisch wird anhand des unmittelbar vor der Verwendung erfolgenden Vermischens hergestellt.

**[0037]** Die aus zwei Teilen bestehenden, Bicarbonat enthaltenden Lösung gemäß der vorliegenden Erfindung werden jeweils getrennt in einem Mehrkammerbehälter formuliert und gelagert, der zur Aufbewahrung der beiden Konzentrate dient.

**[0038]** Figur 1 stellt einen geeigneten Behälter zur Lagerung einer Bicarbonat-basierten Lösung dar. Die Mehrfachkammer 10 weist eine erste Kammer 12 und eine zweite Kammer 14 auf.

Das Innere des Behälters wird durch ein Hitzesiegel 16 in zwei Kammern unterteilt. Der Mehrkammerbehälter 10 weist auch ein zerbrechliches Bindeglied 18 zwischen der ersten Kammer 12 und der zweiten Kammer 14 auf. Um die Lösung innerhalb der Kammern 12 und 14 zu mischen, wird das zerbrechliche Bindeglied 18 gebrochen. Der Transfer des Produkts wird dadurch von der ersten Kammer 12 in die zweite Kammer 14 gestartet. In der Mehrfachkammer 10 sind mindestens zwei nicht-kompatible Lösungen angeordnet, die nach der Mischung zu einer Dialyselösung für die sofortige Verwendung führen. Ein Beispiel eines Mehrkammerbehälters 10 ist in US Patent Nr. 5,431,496 angegeben. Der Behälter 10 kann aus einem gasdurchlässigen Material, wie Polypropylen, hergestellt werden. Alternativ dazu können beide Behälter durch ein Abziehsiegel getrennt sein, das vor der Verwendung von dem Patienten gebrochen wird.

**[0039]** Obwohl der hier offenbarte Mehrkammerbehälter für die Verwendung für ein beliebiges medizinisches Verfahren, das Bicarbonat benötigt, ausgestaltet ist, kann die Ausführungsform, die in 1 dargestellt ist, in geeigneter Weise für Peritonealdialyse und Hämofiltration verwendet werden. Hierzu enthält die erste Kammer 12 in einer ersten Ausführungsform ein Dextrosekonzentrat, wohingegen die zweite Kammer ein Bicarbonatkonzentrat enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform schließt die erste Kammer 12 weiterhin Calciumchlorid, Magnesiumchlorid und eine physiologisch verträgliche Säure ein, um den pH des sauren Konzentrats einzustellen. Die

zweite Kammer 14 kann weiterhin Natriumchlorid und Lactat einschließen. In einer Ausführungsform schließt das Bicarbonatkonzentrat auch eine physiologisch verträgliche Base ein, um den pH des Bicarbonatkonzentrats innerhalb des gewünschten Bereichs einzustellen.

**[0040]** Das Bicarbonat-basierte Konzentrat wird nach oben hin eingestellt, um einen pH im Bereich von ungefähr 8,6 bis 10,0 zu erreichen. Der pH des Bicarbonatkonzentrats kann auf zwei Arten eingestellt werden. Der pH des Bicarbonat-basierten Konzentrats kann chemisch auf 8,6 eingestellt werden, und es kann zugelassen werden, dass er erneut während der Lagerungszeit eingestellt wird. Die inhärente Stabilität des Konzentrats erhöht den pH wirksam über die Zeit und Lagerung aufgrund des Kohlendioxidverlustes, bis er einen stabilen Zustand bei ungefähr 9 bis 10 erreicht. Der pH steigt natürlicherweise während der Lagerung, wenn die Lösung in einem gasdurchlässigen Behälter angeordnet ist. Jedoch erlaubt es einem die anfängliche Einstellung, einen pH in einem physiologischen Bereich (6,5-7,6) nach dem Mischen zu erhalten. Alternativ dazu kann das alkalische Bicarbonatkonzentrat durch Zugewinn einer physiologisch verträglichen Base zu der wässrigen Lösung, die Natriumbicarbonat enthält, eingestellt werden, um den pH hiervon auf einen pH von ungefähr 9,0 bis 10,0 anzuheben.

**[0041]** Das Bicarbonatkonzentrat ist für lange Zeiträume ohne die Verwendung von entweder einem Gasbarrierenmaterial oder der Zugabe von Kohlendioxid stabil. Die Erfinder haben festgestellt, dass die Konzentrate für über 6 Monate stabil sind.

**[0042]** In Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung enthält das Bicarbonatkonzentrat Natriumbicarbonat, Natriumchlorid und Natriumlactat. In einer Ausführungsform schließt das Bicarbonatkonzentrat auch eine physiologisch verträgliche Base ein, um den pH des Bicarbonatkonzentrats in dem gewünschten alkalischen Bereich einzustellen. Eine beliebige starke Base, die physiologisch zur Behandlung des Patienten verträglich ist, kann verwendet werden, um den pH des Bicarbonatkonzentrats einzustellen. Geeignete Basen, die verwendet werden können, schließen zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid und Magnesiumhydroxid ein.

**[0043]** Um einen physiologischen pH für die gemischte Bicarbonatlösung zu erreichen, wird das Dextrosekonzentrat bei einem sta-

bilen sauren pH formuliert. Der pH des sauren Konzentrats wird derart gewählt, so dass nach dem Mischen der beiden Konzentrate ein Lösungsgemisch mit einem pH in einem physiologischen Bereich erhalten wird. Vorzugsweise weist das Lösungsgemisch einen pH im Bereich von ungefähr 6,5 bis 7,6 bei 25°C auf. Die Erfinder haben bestimmt, dass bei Verwendung eines sauren Konzentrats mit einem pH von ungefähr 1,0 bis weniger als 3,0 in Kombination mit dem Bicarbonatkonzentrat ein physiologischer pH für das Lösungsgemisch erhalten wird. In einer bevorzugten Ausführungsform reicht der pH des sauren Konzentrats von ungefähr 1,3 bis 2,5.

**[0044]** Das saure Konzentrat enthält vorzugsweise Dextrose, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid und eine physiologisch verträgliche Säure, um den pH des sauren Konzentrats einzustellen. Eine Vielzahl von starken anorganischen Säuren kann verwendet werden, um das saure Konzentrat auf dem geeigneten pH einzustellen. Geeignete Säuren, die verwendet werden können, sind zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Bromwasserstoff und Iodwasserstoff.

**[0045]** Das Bicarbonatkonzentrat und das Dextrosekonzentrat werden zusammen gemischt, um eine Lösung für Peritonealdialyse oder Hämofiltration zur sofortigen Verwendung zu bilden. Vorzugsweise werden die zwei Konzentrate in einem Verhältnis im Bereich von 1:50 bis 50:1 (Volumen:Volumen) gemischt; weiter bevorzugt werden die zwei Konzentrate in einem 1:1 bis 1:3 (Volumen:Volumen) Verhältnis gemischt. In einer Ausführungsform enthält die anschließende Dialyselösung die folgenden Bestandteile in den angegebenen Mengen: Bicarbonat (5 bis 45 mM); Calcium (0,2 bis 2,0 mM); Natrium (100 bis 150 mM); Magnesium (0 bis 1,5 mM); Kalium (0 bis 4,5 mM); Chlorid (70 bis 120 mM); Lactat (0 bis 60 mM); und Acetat (0 bis 60 mM). Die Dialyselösungen weisen einen physiologisch verträglichen pH im Bereich von ungefähr 6,5 bis 7,6 auf.

**[0046]** Gemäß der vorliegenden Erfindung kann ein beliebiges osmotisches Mittel in der Lösung verwendet werden. Die Peritonealdialyselösung schließt ein osmotisches Mittel in einer Menge von 0,1 bis 20 Gewichtsprozent ein. Vorzugsweise sind geeignete osmotische Mittel Glucose, Glucosepolymere, modifizierte Stärke, Aminosäuren, Peptide und Glycerin.

**[0047]** Die Erfinder haben herausgefunden, dass mit der geeigneten Selektion der Parameter der Konzentrate eine zweiteilige Bi-

carbonat-basierte Lösung für lange Zeiträume und in einem gasdurchlässigen Behälter gelagert werden kann. Die Erfindung betrifft somit die Einstellung der chemischen Parameter und der pH-Bereiche der Konzentrate. Die Einstellungen werden derart vorgenommen, so dass nach dem Mischen die zwei Konzentrate immer eine Lösung mit einem physiologisch verträglichen pH-Bereich bereitstellen. Beispielhaft und nicht einschränkend wurden experimentelle Untersuchungen durchgeführt, um die Wirksamkeit der vorliegenden Erfindung zu zeigen, die im Folgenden angegeben werden.

#### EXPERIMENT NR. 1: pH DES ALKALISCHEN KONZENTRATS

**[0048]** Dieses Experiment wurde durchgeführt, um die Entwicklung der pH-Werte der Bicarbonatkonzentrate zu bewerten, die in gasdurchlässigen Behältern gelagert werden. Wenn Bicarbonat-basierte Lösungen nicht durch ein Gasbarrierenmaterial geschützt sind, steigt der pH-Wert während der Lagerung. Mit diesem Experiment bestimmten die Erfinder, dass, während die pH-Werte steigen, sie einen maximalen pH-Wert erreichen.

**[0049]** Figur 2 stellt pH-Werte eines 50 mM Bicarbonatkonzentrats, das in einem Gas durchlässigen Behälter gelagert wurde, über die Zeit dar. Mit der Zeit wird ein maximaler pH von ungefähr 9-10 erreicht. Genauso, wenn ein 50 mM Carbonatkonzentrat mit einem pH von 11 in einem Gas durchlässigen Behälter gelagert wird, fällt der pH über die Zeit auf dieselben Werte.

#### EXPERIMENT NR. 2: LÖSUNGSGEMISCH MIT PHYSIOLOGISCHEM pH

**[0050]** Basierend auf dem Bereich zwischen dem Ausgangs- und dem End-pH des Bicarbonatkonzentrats aus Experiment 1 haben die Erfinder bestimmt, dass sie stabile saure Konzentrate formulieren können, die, wenn sie mit dem Bicarbonatkonzentrat gemischt werden, Lösungsgemische mit physiologischen pH-Werten bilden. Dieses Experiment zeigt, dass, wenn ein Bicarbonatkonzentrat mit einem pH von ungefähr 8,6-10,0 mit einem Dextrosekonzentrat bei einem pH von ungefähr 1,3-2,5 gemischt wird, ein Lösungsgemisch mit einem physiologischen pH-Wert von 6,5-7,6 erhalten wird.

**[0051]** Die getesteten Bicarbonat- und Dextrosekonzentrate und das Lösungsgemisch wiesen die Zusammensetzung, die in Tabelle 1 aufgeführt ist, auf.

**TABELLE 1: Zusammensetzung der Lösungen**

DEXTROSE-Konzentrat	
Dextrose.H <sub>2</sub> O	84,94 g/l
CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,369 g/l
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,102 g/l
HCl (eingest.)	21,2 mÄq/l
BICARBONAT-Konzentrat	
NaCl	9,51 g/l
Na-Lactat	3,36 g/l
NaHCO <sub>3</sub>	4,68 g/l
NaOH (eingest.)	15,6 mÄq/l
LÖSUNGSGEMISCH	
Dextrose.H <sub>2</sub> O	42,5 g/l
Calcium	1,25 mM
Magnesium	0,25 mM
Chlorid	95 mM
Natrium	132 mM
Lactat	15 mM
Bicarbonat	25 mM

Die Konzentrate wurden getrennt gelagert, und die End-Testlösungen wurden nach dem Mischen der Konzentrate in einem 1:1 (Volumen:Volumen) Verhältnis erhalten. Tabelle 2 gibt die pH-Werte der Bicarbonat- und Dextrosekonzentrate ebenso wie die Endlösungen, die in diesem Experiment getestet wurden, an.

**TABELLE 2: pH der End-Bicarbonat/Dextroselösung**

pH des Bicarbonatkonz.	8,6	8,6	8,8	8,9	9,1	9,3	9,5	10,0	10,0
pH des Dextrosekonz.	1,7	2,5	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,3	1,5

pH des End-Lösungsgem.	6,5	7,6	6,6	6,7	6,8	7,1	7,4	6,5	7,6
---------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

EXPERIMENT NR. 3: LÖSUNG ZUR MEDIZINISCHEN VERWENDUNG

**[0052]** Dieses Experiment zeigt, dass, wenn ein Bicarbonatkonzentrat mit einem pH von ungefähr 9,5 mit einem Dextrosekonzentrat bei ungefähr pH 1,7 gemischt wird, nicht nur ein Lösungsgemisch mit einem physiologischen pH-Wert von ungefähr 7,3 erhalten wird, sondern die Lösung auch für die medizinische Verwendung geeignet und frei von partikulärem Material oder Calciumcarbonat-Präzipitat ist.

**[0053]** Die nominale Zusammensetzung des Dextrosekonzentrats und des Bicarbonatkonzentrats ist jeweils in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 aufgelistet.

**TABELLE 3 - Steriles Dextrosekonzentrat**

ZUSAMMENSETZUNG	
Glucose.H <sub>2</sub> O	85,00 g/l
CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,368 g/l
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,102 g/l
pH (bei Umgebungsbedingungen)	1,7*

\*: der pH der Lösung wurde unter Verwendung von HCl eingestellt.

**TABELLE 4 - Steriles Bicarbonatkonzentrat**

ZUSAMMENSETZUNG	
Natriumchlorid	10,76 g/l
L-Natriumlactat	3,36 g/l
Natriumbicarbonat	4,20 g/l
pH (bei Umgebungsbedingungen)	pH = 9,5*

\*: der pH der Lösung wurde unter Verwendung von NaOH eingestellt.

Die zwei Konzentrate wurden in einem 1:1 (Volumen:Volumen) Verhältnis gemischt und analysiert. Das Lösungsgemisch wurde anschließend für 5 Minuten bei 4000 G zentrifugiert, um etwaig vor-

liegendes präzipitiertes Material zu entfernen, und erneut dialysiert. Die Ergebnisse aus diesem Experiment sind nachstehend in Tabelle 5 aufgeführt.

**TABELLE 5 - Ergebnisse**

	Dextrose-Konz.	Bicarb.-Konz.	Lösungsgemisch (unmittelbar nach dem Mischen)	Lösungsgemisch (nach Zentrifugation)
pH (bei Umgebungstemperatur)	1,7	9,5	7,3	7,6
Calciumchlorid.2H <sub>2</sub> O (g/l)	0,361	0	0,182	0,184
Teilchen größer als 10 µ (/ml)*	3	6	19	0
Teilchen größer als 25 µ (/ml)*	0	2	0	0

\*: Grenzwerte des amtlichen Arzneibuchs: nicht mehr als 25 Teilchen/ml größer als 10 µ und nicht mehr als 3 Teilchen/ml größer als 25 µ

**[0054]** Die Tabelle 5 zeigt, dass nach der Zentrifugation des Lösungsgemisches der Calciumchloridgehalt aufrechterhalten wird, was die Abwesenheit einer Calcium-Präzipitation nach dem Mischen zeigt.

#### EXPERIMENT NR. 4

**[0055]** Dieses Experiment wurde durchgeführt, um weiter zu bewerten, ob sich ein Präzipitat aus Calciumcarbonat bilden würde, wenn Bicarbonat- und Dextroselösungen, die auf verschiedene pH-Werte eingestellt wurden, in einem 1:1 Verhältnis gemischt werden. Die in diesem Experiment durchgeführten Analysen schließen die visuelle Untersuchung, die pH-Bestimmung, das instrumentelle Zählen der Teilchen, einen mikroskopischen Assay für partikuläres Material per USP 23 <788>, eine Calcium-Bestimmung durch induktiv gekoppelte Plasma-Atomemissionsspektrometrie ("ICP-AES"), und eine Untersuchung von partikulärem isoliertem Material anhand von Rasterelektronenmikroskopie mit energiedispersiver Röntgenspektrometrie ("SEM/EDXS"), ein.

#### Testlösungen

**[0056]** Die folgenden Testlösungen wurden hergestellt:

Lösung A (Bicarbonatkonzentrat pH 9,5) - 9,5 g/l Natriumchlorid, 3,36 g/l Natriumlactat (oder 5,6 g/l mit 60% Reinheit), 4,68 g/l Natriumbicarbonat, pH eingestellt mit 1 N NaOH auf 9,5.

Lösung B (Dextrosekonzentrat pH 1,6-1,7) - 84,9 g/l wasserhaltige Dextrose (oder 77,2 g/l wasserfrei), 0,368 g/l Calciumchlorid-dihydrat, 0,102 g/l Magnesiumchloridhexahydrat, pH eingestellt mit HCl auf ungefähr 1,65.

Lösung C (Dextrosekonzentrat pH 5,5-6,0) - 84,9 g/l wässrige Dextrose (oder 77,2 g/l wasserfrei), 0,368 g/l Calciumchlorid-dihydrat, 0,102 g/l Magnesiumchloridhexahydrat.

Lösung D (Carbonatkonzentrat pH 11,0) - 9,5 g/l Natriumchlorid, 3,36 g/l Natriumlactat (oder 5,6 g/l mit 60% Reinheit), 5,83 g/l Natriumcarbonat.

**[0057]** Für jede der Testlösungen wurde das Volumen der gemischten Reagenzien mit Nanopure Wasser in einem volumetrischen Kolben auf 2 Liter gebracht. Anschließend wurde die abschließende pH Messung unternommen, die unten für jede Lösung angegeben ist, und die resultierende Lösung wurde durch einen 0,40 Mikron Rückhaltefilter vor jeglichen Misch- oder Analyseschritten erneut zirkuliert.

#### Testartikel

**[0058]** Die Testartikel wurden durch Vereinigen von 100 ml Volumen der Testlösungen zusammen in einem Glasbehälter hergestellt. Die Dextroselösung wurde zunächst in einen Glasbehälter gegeben, gefolgt von dem Zugeben der Bicarbonatlösung. Die Lösungen wurden anschließend 20 mal invertiert, um ein vollständiges Mischen sicherzustellen. Die Testgemische wurden bei Umgebungsbedingungen gehalten, und alle Tests wurden am selben Tag des Mischens durchgeführt. Die nachstehende Tabelle 6 zeigt die verschiedenen Testartikel.

**TABELLE 6**

Testartikel	Bicarbonat oder Carbonat	Dextrosekonzentrat
AB	pH 9,5 (A)	pH - 1,65 (B)
AC	pH 9,5 (A)	pH 5,5-6,0 (C)
CD	pH 11,0 (D)	pH 5,5-6,0 (C)

ANALYSE VON TESTLÖSUNGEN UND TESTARTIKELN

**[0059]** Eine Vielzahl von Tests wurde mit jeder Testlösung und jedem Testartikel durchgeführt. Insbesondere wurde jede Testlösung und jeder Testartikel durch visuelle Beobachtung, pH-Bestimmung, instrumentelles Zählen der Teilchen, USP Mikroskopassay für partikuläres Material, Calcium-Bestimmung durch ICP-AES und eine Untersuchung von isoliertem partikulärem Material anhand von SEM/EDXS analysiert. Die Testartikel wurden vor und nach der Filtration durch einen 0,45 Mikron Polycarbonatfilter bewertet. Die Ergebnisse der an den Testlösungen und Artikeln durchgeführten Analysen sind nachstehend in Tabelle 7 angegeben.

**TABELLE 7**

Proben ID	pH	visuelle Untersuchung hinsichtlich kristallinem Präzipitat	USP mikroskopische Analyse (Teilchen /ml)		Instrumentelles Zählen der Teilchen (Teilchen/ml)		Calciumkonzentration (g/i)	Anwesenheit von Calciumcarbonat durch SEM/EDXS
			≥ 10 µm	→ 25 µm	→ 10 µm	→ 25 µm		
USP-Grenzw.		abwesend	12	2	25	3		
Testlösung A	9,5	abwesend	0,4	0,0	0,7	0,1	0,001	negativ
Testlösung B	1,6	abwesend	0,0	0,0	0,2	0,0	0,356	negativ
Testlösung C	5,7	abwesend	0,3	0,0	0,03	0,0	0,351	negativ
Testlösung D	11,0	abwesend	0,3	0,0	0,3	0,1	0,001	negativ
AB gemischt, vor Filtration	7,1	abwesend	0,1	0,0	6,5	0,5	0,167	negativ

AB ge- mischt, nach Filtration	7,5	abwesend	0,0	0,0	4,4	0,4	0,177	negativ
AC ge- mischt, vor Fil- tration	9,5	kleine wei- ße Partikel	TNTC	TNTC'	800,3	27,0	0,132	positiv
AC ge- mischt, nach Filtration	9,5	abwesend	TNTC	TNTC	1230, 7	0,0	0,094	positiv
CD ge- mischt, vor Fil- tration	10,6	kleine wei- ße Partikel	TNTC	TNTC	209,2	5,1	0,119	positiv
CD ge- mischt, nach Filtration	10,5	kleine wei- ße Partikel	2,1	0,4	833,8	7,5	0,087	positiv

**[0060]** Diese Testergebnisse zeigen die Abwesenheit der Bildung eines Calciumcarbonat-Präzipitats für den Testartikel (AB gemischt). Die Ergebnisse der visuellen Beobachtung zeigen, dass kein kristallines Präzipitat nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse des Teilchenzählens für sowohl die mikroskopische Bewertung als auch das instrumentelle Zählen der Teilchen waren gut unterhalb der Grenzwerte. Die Ergebnisse der ICP-AES-Analyse zeigen, dass die Calciumkonzentration in der gemischten Lösung ungefähr die Hälfte der Konzentration in dem Dextrosekonzentrat, entweder vor oder nach der Filtration, betrug. Ein 1:1 Gemisch vorausgesetzt, zeigt dies, dass kein Calcium präzipitierte. Zusätzlich wurden die Testartikel über Polycarbonatfilter gefiltert, und die Untersuchung der Filter hinsichtlich der Anwesenheit von Calciumcarbonat durch SEM/EDXS war ebenfalls negativ. Somit wurde basierend auf

den durchgeführten Assays kein Calciumcarbonat in dem Testartikel nachgewiesen, der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurde, der erhalten wurde durch Mischen eines Bicarbonatkonzentrats mit ungefähr pH 9,5 und eines Dextrosekonzentrats mit Calcium und Magnesium mit ungefähr pH 1,65.

[0061] Im Gegensatz dazu bildete sich Calciumcarbonat-Präzipitat in den Vergleichstestartikeln, insbesondere Testartikel AC und Testartikel DC. In diesen Testartikeln wurden eine Bicarbonatlösung, eingestellt auf einen pH von 9,5 (Testartikel AC), und eine Carbonatlösung mit einem pH von 11,0 (Testartikel DC) mit einem Dextrosekonzentrat mit einem pH von 5,5 bis 6,0 gemischt. Alle Ergebnisse der Partikelzählung für beide der Testartikel lagen oberhalb akzeptabler Grenzen, und ein Calciumcarbonat Präzipitat wurde identifiziert.

#### EXPERIMENT NR. 5: LANGZEITLAGERUNG

[0062] Dieses Experiment zeigt, dass wenn ein Bicarbonat- und ein Dextrosekonzentrat, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt wurden, für 6 Monate gelagert werden, ein Lösungsgemisch mit einem pH in dem physiologischen Bereich von 6,5-7,6 über den gesamten untersuchten Zeitraum erhalten wird.

[0063] Ausführungsform 1: Ein Bicarbonat-basiertes Konzentrat mit einem pH von 8,6 wurde hergestellt. Es wurde zugelassen, dass sich der pH während der Lagerung weiter anpasste. Jedoch erlaubt es die anfängliche Einstellung, dass ein pH in einem physiologischen Bereich (6,5-7,6) nach dem Mischen erhalten wird.

[0064] Der Behälter lag in Form eines Zweikammerbeutels mit einem Abziehsiegel, das die Kammern trennt, vor. Der pH der Bicarbonat und Dextrose enthaltenden Lösungen wurde abgeglichen, um einen physiologischen pH nach dem Mischen (1:1 Volumenverhältnis) zu erhalten. Die getesteten sterilen Dextrose- und Bicarbonatkonzentrate wiesen die Zusammensetzungen und pH Einstellungen auf, die jeweils in den Tabellen 8 und 9 angegeben sind.

**TABELLE 8 - Steriles Dextrosekonzentrat**

ZUSAMMENSETZUNG	
Glucose.H <sub>2</sub> O g/l	85,00

CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O g/l	0,368
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O g/l	0,102
pH bei Umgebungsbedingungen	2,0*

\*: der pH der Lösung wurde unter Verwendung von HCl eingestellt.

**TABELLE 9 - Steriles Bicarbonatkonzentrat**

ZUSAMMENSETZUNG	
Natriumchlorid g/l	10,76
L-Natriumlactat g/l	3,36
Natriumbicarbonat g/l	4,20
pH eingestellt auf (bei Umgebungsbedingungen)	8,6

**[0065]** Die sterilen Behälter wurden unter kontrollierten Bedingungen bei 25°C und 40°C-60% relativer Feuchtigkeit gelagert. In regelmäßigen Zeitabständen wurden die Bicarbonat- und die Dextrosekonzentrate bewertet. Das Lösungsgemisch, das durch manuelles Mischen von gleichen Volumina der Dextrose- und Bicarbonatlösung (Verhältnis 1:1) erhalten wurde, wurde ebenfalls bewertet.

**[0066]** Die folgenden Beobachtungen wurden nach der Lagerung der Behälter für sechs Monate erhalten. Tabelle 10 zeigt die jeweiligen pH-Werte zum angegebenen Zeitpunkt der Lagerung. Figur 3 stellt die pH-Werte der verschiedenen Alternativen während 6 Monaten der Lagerung bei 25°C dar.

**TABELLE 10**

Zeitraum (Monat)	Bicarbonat	Lösungsgemisch	Dextrose
0	8,6	7,1	2,0
1	8,7	7,1	2,0
3	8,9	7,3	2,0
6	9,1	7,3	2,0

Wie erwartet verändert sich der pH-Wert des Bicarbonatkonzentrats in Ausführungsform Nr. 1 mit der Zeit und der Lagerung. Nach

dem Mischen des Bicarbonatkonzentrats aus Ausführungsform 1 mit dem entsprechenden Dextrosekonzentrat wird ein physiologischer pH-Wert während des gesamten untersuchten Zeitraums erhalten.

**[0067]** Ausführungsform 2: Der pH des Bicarbonatkonzentrats wurde durch Zugeben von Natriumhydroxid auf ungefähr 9,5 eingestellt. Nach dem Mischen mit der sauren Dextroslösung wurde ein Lösungsgemisch mit einem physiologischen pH über den gesamten Untersuchungszeitraum von 6 Monaten erhalten.

**[0068]** Der Behälter lag in Form eines Zweikammerbeutels mit einem Abziehsiegel, das die Kammern trennte, vor. Der pH der Bicarbonat und Dextrose enthaltenden Lösungen wurde abgeglichen, um einen physiologischen pH nach dem Mischen (1:1 Volumenverhältnis) zu erhalten. Die getesteten sterilen Dextrose- und Bicarbonatkonzentrate wiesen die Zusammensetzungen und pH-Einstellungen auf, die jeweils in den Tabellen 11 und 12 angegeben sind.

**TABELLE 11 - Steriles Dextrosekonzentrat**

ZUSAMMENSETZUNG	
Glucose.H <sub>2</sub> O	85,00 g/l
CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,368 g/l
MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,102 g/l
pH bei Umgebungsbedingungen	1,7 *

\*: der pH der Lösung wurde unter Verwendung von HCl eingestellt.

**TABELLE 12 - Steriles Bicarbonatkonzentrat**

ZUSAMMENSETZUNG	
Natriumchlorid g/l	10,76
L-Natriumlactat g/l	3,36
Natriumbicarbonat g/l	4,20
pH (bei Umgebungsbedingungen)	pH = 9,5*

\*: der pH der Lösung wurde unter Verwendung von NaOH eingestellt.

**[0069]** Die getesteten sterilen Behälter wurden unter kontrol-

lierten Bedingungen bei 25°C und 40°C-60% relativer Feuchtigkeit gelagert. In regelmäßigen Zeitabständen wurden die Bicarbonat- und die Dextrosekonzentrate bewertet. Das Lösungsgemisch, das durch manuelles Mischen von gleichen Volumina von Dextrose- und Bicarbonatlösung (Verhältnis 1:1) erhalten wurde, wurde ebenfalls bewertet. Tabelle 13 zeigt die jeweiligen pH-Werte für Ausführungsform 2 zum angegebenen Zeitpunkt der Lagerung.

TABELLE 13

Zeitraum (Monat)	Bicarbonat	Lösungsgemisch	Dextrose
0	9,5	7,3	1,7
1	9,5	7,4	1,7
3	9,5	7,4	1,7
6	9,5	7,2	1,7

**[0070]** Figur 4 zeigt, dass der pH-Wert des Bicarbonatkonzentrats von Ausführungsform Nr. 2 bei 9,5 nach Sterilisation und nach 6 Monaten Lagerung aufrechterhalten wird. Nach dem Mischen der Bicarbonatkonzentrate aus Alternative 2 mit dem abgeglichenen Dextrosekonzentrat wird ein physiologischer pH-Wert erhalten.

**[0071]** Insgesamt zeigen die Ergebnisse die Durchführbarkeit von Herstellung und Lagerung der erfindungsgemäßen Bicarbonatbasierten Lösung in einem Kunststoffmaterial. Die Bicarbonatbasierte Lösung kann in einem Kunststoffmaterial ohne eine Kohlendioxid-Gasbarriere hergestellt werden, vorausgesetzt, dass die Konzentrate adäquat eingestellt sind (pH-Werte, Mengen der Bestandteile).

**[0072]** Beispiele von geeigneten Formulierungen für Peritonealdialyselösungen sind oben angegeben. Exemplarisch und nicht als Einschränkung werden die folgenden Formulierungen für ein Substitutionsfluid für kontinuierliche Nierensubstitutionstherapie angegeben.

Bestandteil	Formulierung 1	Formulierung 2
Kompartiment 1		
Ca <sup>++</sup>	3 mmol/l	3 mmol/l

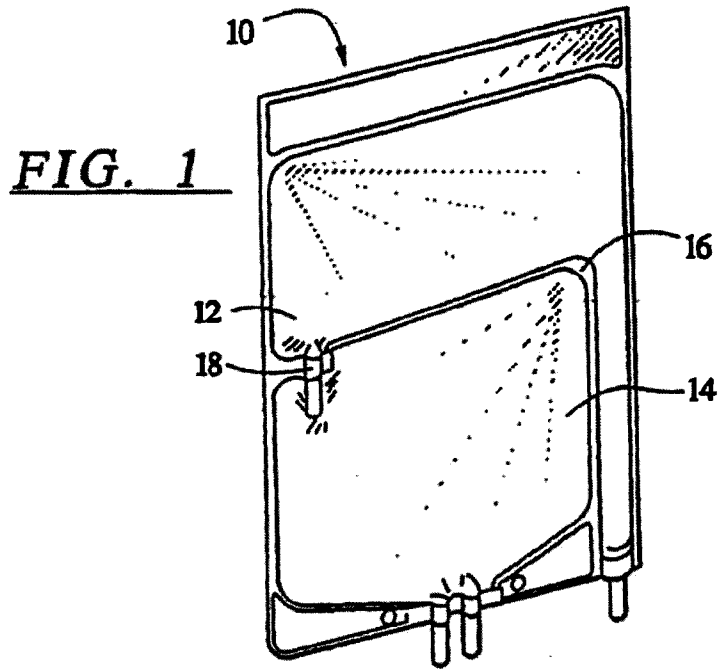
Mg <sup>++</sup>	1 mmol/l	1 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	8 mmol/l	8 mmol/l
Glucose (g/l)	2 g/l	0
Kompartiment 2		
Na <sup>+</sup>	280 mmol/l	280 mmol/l
K <sup>+</sup>	0	4 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	230 mmol/l	204 mmol/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	50 mmol/l	80 mmol/l
Lösungsgemisch (1:1)		
Na <sup>+</sup>	140 mmol/l	140 mmol/l
K <sup>+</sup>	0	2 mmol/l
Ca <sup>++</sup>	1,5 mmol/l	1,5 mmol/l
Mg <sup>++</sup>	0,5 mmol/l	0,5 mmol/l
Cl <sup>-</sup>	119 mmol/l	106 mmol/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25 mmol/l	40 mmol/l
Glucose (g/l)	1 g/l	0

**[0073]** Zusammenfassend, basierend auf den obigen Ergebnissen, schließen die Erfinder, dass eine Bicarbonat-basierte Lösung in einem Kunststoffmaterial ohne CO<sub>2</sub>-Gasbarriere hergestellt werden kann, vorausgesetzt, dass die Konzentrate adäquat eingestellt sind (pH Werte und Mengen der Bestandteile).

**[0074]** Es sollte verstanden werden, dass zahlreiche Änderungen und Modifikationen an den gegenwärtig bevorzugten Ausführungsformen, die hier beschrieben sind, für den Fachmann offensichtlich sind. Solche Änderungen und Modifikationen können vorgenommen werden, ohne dass der Schutzbereich der vorliegenden Erfindung verlassen wird und ohne dass die damit verbundenen Vorteile gemindert werden. Es ist deshalb beabsichtigt, dass solche Änderungen und Modifikationen von den angehängten Patentansprüchen abgedeckt sind.

## Patentansprüche

1. Mehrkammerbehälter mit einer ersten und einer zweiten Kammer zum Lagern einer Bicarbonatlösung, wobei die erste Kammer ein alkalisches Bicarbonatkonzentrat aufnimmt, wobei das alkalische Bicarbonat einen pH im Bereich von 8,6 bis 10,0 aufweist; und die zweite Kammer ein saures Konzentrat aufnimmt, wobei das saure Konzentrat einen pH im Bereich von 1,0 bis weniger als 3,0 aufweist, wobei das saure Konzentrat einen pH aufweist, der wirksam ist, eine gemischte Lösung mit einem pH im Bereich von 6,5 bis 7,6 zu erhalten, wenn das alkalische Konzentrat mit dem sauren Konzentrat gemischt wird, wobei jede der Kammern aus einem gasdurchlässigen Material ausgeführt ist und wobei beide Kammern durch eine Abziehdichtung getrennt sind.
2. Mehrkammerbehälter nach Anspruch 1, wobei die alkalische Bicarbonatlösung umfasst: Natriumchlorid; Natriumlactat und Natriumbicarbonat.
3. Mehrkammerbehälter nach Anspruch 1, wobei die saure Bicarbonatlösung umfasst: Glucose; Calciumchlorid; Magnesiumchlorid; und eine Säure.
4. Mehrkammerbehälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei das saure Konzentrat einen pH im Bereich von 1,3 bis 2,5 aufweist.



**FIG. 2**

