



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0301023-6 B1**



**(22) Data de Depósito:** 17/04/2003

**(45) Data da Concessão:** 15/09/2015  
**(RPI 2332)**

---

**(54) Título:** SOLUÇÃO PARA DIÁLISE PERITONEAL E BOLSA DE CÂMARA DUPLA PARA A REFERIDA SOLUÇÃO

**(51) Int.Cl.:** A61K33/14; A61M1/28

**(30) Prioridade Unionista:** 18/04/2002 DE 102 17 356.7

**(73) Titular(es):** Fresenius Medical Care Deutschland GMBH

**(72) Inventor(es):** Thomas Zimmeck

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SOLUÇÃO PARA DIÁLISE PERITONEAL E BOLSA DE CÂMARA DUPLA PARA A REFERIDA SOLUÇÃO"**.

5 A presente invenção refere-se a uma solução para diálise peritoneal, que consiste em pelo menos duas soluções simples, que são combinadas após esterilização térmica e são administradas ao paciente, a primeira solução simples contendo uma substância osmótica e a segunda solução única contendo um tampão, e uma dessas soluções simples ou uma outra solução contendo sais eletrólitos.

10 As soluções para diálise peritoneal contêm substancialmente três componentes: o sistema tampão, eletrólitos e uma substância osmótica. Frequentemente, glicose é usada como uma substância osmótica, servindo para diminuir o teor de água do sangue em uma concentração osmoticamente ativa, uma vez que tem uma boa osmolaridade e é bem tolerante. Uma  
15 outra vantagem do uso de glicose é a vantagem do custo, comparada com outras possíveis substâncias osmóticas.

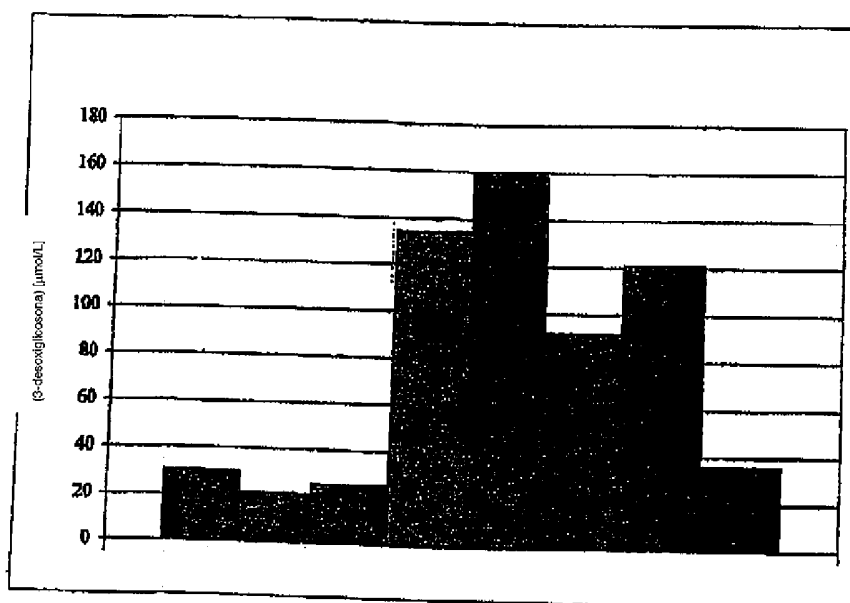
Uma desvantagem do uso de glicose é, no entanto, que se carameliza ou isomeriza durante a esterilização térmica, ou produtos de degradação são formados, que desenvolvem efeitos nocivos no corpo do paciente, por  
20 exemplo, reagem posteriormente com as proteínas, o que não é desejado. Para impedir essas desvantagens, é conhecido da patente DE 197 48 290 A1 usar uma solução de diálise peritoneal, que consiste em duas soluções simples, o pH da solução simples que contém a glicose e os sais eletrólitos sendo ajustado a um valor abaixo de 3,2. Além do mais, descreve-se proporcionar o  
25 sal de um ácido fraco com  $pK_a < 5$  em uma segunda solução simples alcalina, à parte do bicarbonato presente em uma baixa concentração, para obter um pH fisiologicamente tolerável na mistura das soluções simples. Essas duas soluções simples são misturadas entre elas após esterilização térmica, e a mistura é então administrada ao paciente. Se valores de pH abaixo de 3,2 são  
30 usados, a degradação da glicose pode ser largamente impedida.

À parte do uso mencionado da glicose como uma substância osmótica, é conhecido, por exemplo, do pedido de patente internacional WO

83/00087 usar polímeros de glicose como uma substância para a, ou além da, glicose. Os polímeros de glicose são usados especialmente para longos tempos de residência em soluções de diálise peritoneal, devido ao perfil de ultrafiltração vantajoso deles. Devido à lenta difusão dos polímeros de glicose em relação à glicose, a osmolaridade é mantida essencialmente por todo o tratamento. Além do mais, a carga de glicose do paciente é reduzida, o que é especialmente vantajoso no caso de pacientes diabéticos.

A degradação em valores de pH quase neutros, que é observada usando glicose, especialmente na presença de lactato, e a conversão, por exemplo, em frutose, acetaldeído e 3-desoxiglicosona é relativamente verdadeira para os polímeros de glicose e também para os derivados de polímeros de glicose. Por essa razão, soluções contendo polímeros de glicose ou derivados de polímeros de glicose não podem ser esterilizadas em valores de pH neutros.

A figura a seguir mostra a concentração do produto de degradação, 3-desoxiglicosona, para as várias soluções simples contendo a substância osmótica e estando presente em bolsas de câmaras duplas, a solução mostrada na da direita contendo um polímero de glicose, como uma substância osmótica em vez de glicose. Disso, pode-se notar que quantidades relativamente grandes de produtos de degradação são encontradas, mesmo quando são usados polímeros de glicose. Isso é devido ao fato de que não apenas a parte de carbonila terminal dos polímeros de glicose é convertida, mas também uma unidade de glicose pode ser decomposta do polímero. Além do mais, é possível que produtos de conversão desconhecidos até o momento sejam formados, que estão ainda contidos dentro do composto polimérico da substância osmótica.



No pedido de patente internacional WO 83/00087 já mencionado, as soluções de diálise peritoneal são descritas, nas quais polímeros de glicose, com um grau de polimerização de pelo menos 4, são usadas como substâncias osmóticas. A solução de diálise peritoneal dessa publicação tem um pH na faixa de 5 a 7,4, que, durante a esterilização térmica, pode estar associado às desvantagens mencionadas acima.

Se os problemas relacionados com a degradação dos polímeros de glicose ou dos seus derivados, durante armazenamento e esterilização térmica, vão ser evitados por ajuste dos valores de pH abaixo de 3,2, como é conhecido para a glicose da patente DE 197 48 290 A1, o problema se origina do fato de que os polímeros são hidrolisados, o que resulta em decomposição da cadeia polimérica ou na diminuição do peso molecular médio. A preparação das soluções contendo polímeros de glicose ou derivados de polímeros de glicose é prejudicada, uma vez que pode conter ácidos que têm que ser considerados quando o pH é ajustado.

É, portanto, um objeto da presente invenção proporcionar uma solução de diálise peritoneal contendo polímeros de glicose e/ou derivados de polímeros de glicose, que não seja sujeira à degradação do tipo da glicose, durante armazenamento e esterilização térmica, e cuja mistura tenha um

valor de pH na faixa neutra.

De acordo com a invenção, esse objeto é resolvido pela substância osmótica compreendendo um polímero de glicose e/ou um derivado de polímero de glicose, e o valor de pH da primeira solução simples sendo na faixa de 3,0 a 5,0. É especialmente vantajoso que o pH esteja na faixa entre 4,0 e 4,3, de preferência, em 4,2. Com esses valores de pH, essencialmente nenhuma degradação do polímero é observada. Isso é especialmente verdade para um pH de 4,0. A adição de 0,2 unidade de pH ao valor preferido de 4,2 é intencionada como uma medida de segurança para a possível geração de ácidos durante esterilização e armazenamento. Na faixa de pH reivindicada, nenhuma hidrólise da substância osmótica nem uma degradação similar à glicose ocorrem a um grau considerável. A substância osmótica pode ser formada exclusivamente com o polímero de glicose e/ou o derivado de polímero de glicose. Também é concebível que outras substâncias osmoticamente ativas estejam presentes.

Em uma outra concretização da presente invenção, considera-se que o derivado de polímero de glicose seja amido de hidroxietila (HES). A presente invenção também refere-se a outros polímeros de glicose derivados, nos quais, de preferência, o grupo de carbonila livre das moléculas não precisa ser modificado durante a derivação.

A primeira solução simples pode conter a substância osmótica, íons de cálcio, íons de magnésio, íons de sódio, um excesso de íons  $H^+$  e íons cloreto.

Em uma concretização preferida da presente invenção, o tampão contém bicarbonato. Esse é um sistema tampão muito tolerável estando em equilíbrio com o carbonato na faixa alcalina e com o  $CO_2$  na faixa ácida. À parte ou além do bicarbonato, outro sistema tampão é também concebível, que tampona em um pH fisiológico de aproximadamente 7. Por meio deste relatório descritivo, de preferência, vão ser citadas substâncias que podem ser facilmente decompostas em bicarbonato no corpo. Por exemplo, lactato ou piruvato pode ser considerado. À parte de bicarbonato ou outros sistemas tampões, a segunda solução simples contém ainda basicamente íons de

sódio.

É vantajoso que a concentração de bicarbonato seja ajustada de acordo com a acidez da primeira solução simples e é determinada de acordo com a fórmula: concentração de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez da primeira solução simples [mmol/l] x  $V_A V_B$ , com  $V_A$  sendo o volume da primeira solução simples e  $V_B$  sendo o volume da segunda solução simples.

A uma acidez de 0,2 mmol/l, a concentração de bicarbonato ótima é de 0,5 a 2,0 mmol/l, quando os compartimentos de uma bolsa de câmara dupla são dimensionados igualmente. Conseqüentemente, a concentração de bicarbonato pode ser em uma faixa em que o limite inferior da qual é determinado por metade da concentração de bicarbonato de acordo com a reivindicação 6, e o limite superior da qual é determinado pelo dobro da concentração de bicarbonato determinada de acordo com a reivindicação 6.

Em uma outra concretização da presente invenção, considera-se que o tampão contém o sal de um ácido fraco, de preferência, lactato. O pKa do ácido fraco pode ser < 5. Pode-se considerar que o tampão contém uma mistura de, por exemplo, bicarbonato e o sal de um ácido fraco, por exemplo, lactato. Se o teor de bicarbonato é mantido baixo, por exemplo, ≤ 10 mmol/l, como é sugerido na patente DE 197 48 290 A1, tem a vantagem de que a pressão de CO<sub>2</sub> dentro da bolsa de armazenamento é baixo, de modo que não precisam ser feitas provisões especiais com relação à folha da bolsa. Uma folha de poliolefina convencional pode ser usada como uma barreira para CO<sub>2</sub>.

A primeira solução simples pode conter um ácido fisiologicamente tolerável, especialmente ácido clorídrico. Com isso, a faixa de pH desejada da primeira solução simples pode ser ajustada sem problemas.

À parte da substância osmótica, a primeira solução simples pode conter os seguintes componentes:

|    |                                     |            |
|----|-------------------------------------|------------|
|    | íons de sódio [mmol/l]:             | 180 - 200  |
| 30 | íons de cálcio [mmol/l]:            | 2 - 4      |
|    | íons de magnésio [mmol/l]:          | 0,8 - 1,2  |
|    | excesso de H <sup>+</sup> [mmol/l]: | 0,05 - 0,1 |

íons cloreto [mmol/l]: 197 - 210.

Em uma outra concretização da presente invenção, considera-se que a concentração de bicarbonato da segunda solução simples é na faixa entre 0,5 e 2,0 mmol/l, de preferência, 1,0 mmol/l.

5 É especialmente vantajoso que as primeira e segunda soluções simples sejam armazenadas individualmente em uma bolsa de câmara dupla. O uso de uma bolsa de câmara dupla resulta em um manuseio muito conveniente da solução, isto é, uma separação confiável das duas soluções simples durante armazenamento, e mistura rápida quando desejado. A sepa-  
10 ração das soluções simples é razoável, para impedir que precipitações de material insolúvel sejam formadas, quando se usa bicarbonato como tampão juntamente com cálcio. Além do mais, a reação dos polímeros de glicose ou dos seus derivados com lactato como um sistema tampão pode ser evitada pela separação.

15 Além disso, a presente invenção refere-se a uma bolsa de câmara dupla para uma solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, consistindo em uma bolsa plástica com pelo menos uma primeira câmara e uma segunda câmara, a primeira solução simples sendo incluída na primeira câmara e a segunda solução simples sendo incluída na segunda  
20 câmara. Favoravelmente, são considerados meios por meio dos quais as duas câmaras são separadas entre si, e a ativação deles permite a mistura dos conteúdos de ambas as câmaras. No caso presente, as primeira e segunda câmaras podem ser dispostas adjacientemente. De preferência, uma solda é proporcionada, que separa as câmaras e abre no caso de pressão  
25 em uma das câmaras. Se dimensionada adequadamente, a solda se abre no caso de pressão em uma das câmaras cheias de fluido, de modo que os conteúdos de ambas as câmaras podem ser misturados, e a mistura finalmente administrada ao paciente.

Proporciona-se, a seguir, um exemplo para a preparação da so-  
30 lução de acordo com a invenção.

Para preparação da primeira solução simples, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de magnésio, bem como um polímero de glicose e

ácido clorídrico, são dissolvidos em água sob agitação. A quantidade do ácido clorídrico adicionado é ajustada de modo que o pH fique na faixa entre 4,1 a 4,3, de preferência, 4,2. Visto que um pH de 4,0 deverá ser considerado ideal, uma vez que não há qualquer degradação do polímero observada, a 0,2 unidade de pH a um pH de 4,2 serve como uma adição para considerar a possível formação de ácidos durante esterilização e armazenamento.

A acidez dessa primeira solução simples pode ser determinada por titulação com NaOH 0,1 N a pH 7,0.

Para a segunda solução simples, bicarbonato de sódio é dissolvido em água sob baixa agitação. A concentração de bicarbonato é determinada de acordo com a fórmula:

concentração de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez da primeira solução simples [mmol/l] x  $V_A V_B$ ,

com  $V_A$  sendo o volume da primeira solução simples e  $V_B$  sendo o volume da segunda solução simples.

Os desvios dessa concentração de bicarbonato calculada por 50% para baixo e por 100% acima são possíveis. Se a acidez da primeira solução simples é, por exemplo, 0,2 mmol/l, e se os dois compartimentos de mesmo tamanho de uma bolsa de câmara dupla são usados, a concentração de bicarbonato ótima é entre 0,5 e 2,0 mmol/l.

As soluções simples preparadas dessa maneira são depois filtradas por meio de um filtro estéril de membrana em um tanque de resfriamento. Após controle da preparação e liberação da solução, são colocadas em uma bolsa de folha multicamada com duas câmaras, a primeira solução simples sendo colocada na primeira câmara e a segunda solução simples sendo colocada na segunda câmara. Ambas as câmaras são separadas entre si por uma solda. Cada um dos compartimentos é fechado com um conector. Depois, a bolsa de câmara dupla é embalada em uma bolsa externa e esterilizada termicamente a 121°C. Após esterilização térmica, a solda é aberta, pelo menos em parte, por compressão em uma das câmaras, resultando em uma mistura das soluções, e por meio da qual um pH da mistura na faixa de 6,8 a 7,0, de preferência, 6,8 é obtido.

## REIVINDICAÇÕES

1. Solução para diálise peritoneal, consistindo em pelo menos duas soluções simples, que são combinadas após esterilização térmica e são administradas a um paciente, a primeira solução simples contendo uma substância osmótica e a segunda solução simples contendo um tampão, e uma dessas soluções ou uma outra solução simples contendo sais eletrólitos, caracterizada pelo fato de que a substância osmótica compreende um polímero de glicose e/ou um derivado de polímero de glicose e o pH da primeira solução simples está na faixa de 4,0 a 4,3.
2. Solução de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pH da primeira solução simples é 4,2.
3. Solução de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o derivado de polímero de glicose é amido de hidroxietileno.
4. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a solução simples contém íons osmóticos, íons de cálcio, íons de sódio, íons de magnésio e excesso de íons  $H^+$ , bem como íons cloreto.
5. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o tampão contém bicarbonato.
6. Solução de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a concentração de bicarbonato é ajustada de acordo com a acidez da primeira solução simples e é determinada de acordo com a fórmula: concentração de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez da primeira solução simples [mmol/l] x  $V_A V_B$ , com  $V_A$  sendo o volume da primeira solução simples e  $V_B$  sendo o volume da segunda solução simples.
7. Solução de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a concentração de bicarbonato está em uma faixa cujo limite inferior é determinado por metade da concentração de bicarbonato determinada de acordo com a reivindicação 6, e cujo limite superior é determinado por duas vezes a concentração de bicarbonato determinada de acordo com a reivindicação 6.
8. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de

1a 7, caracterizada pelo fato de que o tampão contém o sal de um ácido fraco, de preferência, lactato.

9. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a primeira solução simples contém um  
5 ácido fisiologicamente tolerável, especialmente ácido clorídrico.

10. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a primeira solução simples contém os seguintes componentes, à parte da substância osmótica:

|    |                                     |            |
|----|-------------------------------------|------------|
|    | íons de sódio [mmol/l]:             | 180 - 200  |
| 10 | íons de cálcio [mmol/l]:            | 2 - 4      |
|    | íons de magnésio [mmol/l]:          | 0,8 - 1,2  |
|    | excesso de H <sup>+</sup> [mmol/l]: | 0,05 - 0,1 |
|    | íons cloreto [mmol/l]:              | 197 - 210. |

11. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a  
15 10, caracterizada pelo fato de que a concentração de bicarbonato da segunda solução simples é na faixa entre 0,5 e 2,0 mmol/l, de preferência, a 1,0 mmol/l.

12. Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de que as primeira e segunda soluções simples são armazenáveis separadamente em uma bolsa de câmara dupla.

20 13. Bolsa de câmara dupla para uma solução de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de que consiste em uma bolsa plástica com pelo menos uma primeira câmara e uma segunda câmara, a primeira solução simples sendo incluída na primeira câmara e a segunda solução sendo incluída na segunda câmara.

25 14. Bolsa de câmara dupla de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que meios são providenciados, por meio dos quais as duas câmaras são separadas entre si, e cuja ativação permite a mistura dos conteúdos de ambas as câmaras.

30 15. Bolsa de câmara dupla de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizada pelo fato de que as primeira e segunda câmaras são dispostas adjacentes e são separadas por uma solda, que se abre quando da compressão em uma das câmaras.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"SOLUÇÃO PARA DIÁLISE PERITONEAL E BOLSA DE CÂMARA DUPLA PARA A REFERIDA SOLUÇÃO".**

A presente invenção refere-se a uma solução para diálise peritoneal, consistindo em pelo menos duas soluções simples que são combinadas, após esterilização térmica, e são administradas a um paciente, a primeira solução simples contendo uma substância osmótica e a segunda solução simples contendo um tampão, e uma dessas soluções simples de outra solução simples contendo sais eletrólitos. Evita-se a degradação similar à da glicose, bem como a hidrólise durante esterilização de armazenamento, enquanto mantendo um pH da mistura neutro, de acordo com a invenção, por meio da substância osmótica, que compreende um polímero de glicose e/ou um derivado de polímero de glicose e o pH da primeira solução simples é de 4,0 a 4,3. A presente invenção refere-se ainda a uma bolsa de câmara dupla, que consiste em uma bolsa plástica, com pelo menos uma primeira câmara e uma segunda câmara, a primeira solução simples sendo incluída na primeira câmara e a segunda solução simples sendo incluída na segunda câmara.