



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 307 655**

51 Int. Cl.:
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01979074 .0**
96 Fecha de presentación : **21.09.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1318821**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.06.2003**

54 Título: **Líquido para hemofiltración.**

30 Prioridad: **21.09.2000 NL 1016235**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es:
**Adrianus Antonius Marcus Johannes Hollander
Zonnebos 16
5263 EX Vught, NL**

72 Inventor/es:
Hollander, Adrianus Antonius Marcus Johannes

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 307 655 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).

ES 2 307 655 T3

DESCRIPCIÓN

Líquido para hemofiltración.

5 La presente invención se refiere a un líquido adecuado para el uso en la hemofiltración, en particular para el uso en la hemofiltración venovenosa continua (CVVH). El líquido comprende una solución acuosa de sales fisiológicamente aceptables que contienen al menos iones Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , K^+ , y Ca^{2+} y opcionalmente glucosa, todos en una concentración fisiológicamente aceptable.

10 La diálisis es el tratamiento indicado para pacientes cuya función del riñón esté fallando. La eliminación de residuos de la sangre es efectuada por transferencia a un líquido externo o por sustitución de líquido plasmático por un líquido externo. Varias técnicas de diálisis, con líquidos de diálisis asociados, pueden ser diferenciados, que son usados dependiendo del tipo de paciente. En el caso de pacientes que sufren de insuficiencia renal a largo plazo, la técnica de diálisis usada es normalmente un tratamiento intermitente de unas pocas veces (2 a 3 veces) por semana durante
15 unas pocas horas (3 a 5 horas). Con esta técnica, conocida como hemodiálisis, las sustancias tóxicas, en particular la urea, las sales y otras moléculas pequeñas son eliminadas de la sangre mediante difusión a través de una membrana semipermeable. Otra forma de diálisis es la diálisis peritoneal. A diferencia de la hemodiálisis, donde la sangre es pasada por un líquido de diálisis a través de una unidad de diálisis (riñón artificial) externa al cuerpo, en el caso de la diálisis peritoneal un líquido de diálisis es introducido en una cavidad abdominal del paciente (peritoneo), actuando el
20 peritoneo como membrana semipermeable.

En el caso de pacientes que sufren de insuficiencia renal aguda, el tratamiento continuo, a lo largo de todo el día durante varios días varias semanas, es el tratamiento indicado. Aquí se utiliza una técnica diferente de la hemodiálisis, específicamente la hemofiltración. En el caso de hemofiltración, las sustancias tóxicas son eliminadas de la sangre mediante flujo convectivo a través de una membrana altamente permeable. De esta manera las sustancias tóxicas anteriormente mencionadas son eliminadas en cantidades mayores y también son eliminadas las moléculas mayores. Además, en el caso de la hemofiltración se elimina del flujo sanguíneo una cantidad apreciable de líquido, que puede variar de 1 a 5 litros por hora. A diferencia de la hemodiálisis esto requiere que en el caso de la hemofiltración deba ser suministrado al paciente un líquido de sustitución en cantidades grandes. Opcionalmente puede ser usada
25 una combinación de diálisis y filtración. Esto se denomina hemodiafiltración. Un tipo específico de hemofiltración es la hemofiltración venovenosa continua, abreviada como CVVH. Este tipo específico está detallado abajo en la descripción.

30 Como consecuencia de la naturaleza y la importancia del campo de aplicación, muchos líquidos de diálisis son conocidos con base en décadas de investigación.

En un artículo de estudio, Forni y Hilton, N. Eng. J. Med. 1997, vol. 236, 1003-1309, describen los principios básicos de la hemofiltración y la comparan con la hemodiálisis. Se puede ver claramente en este artículo que en el caso de insuficiencia renal aguda es preferida la hemofiltración a la hemodiálisis. Los autores también describen una
40 composición característica de un líquido de sustitución para la hemofiltración. Este líquido contiene los componentes usuales Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} y glucosa y, como tampón, lactato. El líquido también contiene Ca^{2+} en una concentración de 1,6 mmol/l. No hay K^+ en el líquido previamente. Inmediatamente antes del uso, debe ser añadido K^+ en forma de cloruro de potasio en una concentración de hasta 4 mmol/l.

45 Unos pocos ejemplos de líquido para hemofiltración comercialmente disponibles son Sifra BH 504 (Direncó), Schiwa SH21 (Direncó) y Monosol-K B9101 (Baxter). Además de Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} y, como tampón, lactato, estos líquidos de hemofiltración contienen 1,5 mmol/L de K^+ , 1,5 mmol/L de Ca^{2+} y 11,1 mmol/L de glucosa (Sifra BH 504), 4 mmol/L de K^+ , 2 mmol/L de Ca^{2+} y nada de glucosa (Schiwa SH21) y 4 mmol/L de K^+ , 1,75 mmol/L de Ca^{2+} y aproximadamente 5 mmol/L de glucosa (Monosol-K B9101).

50 DE 3 917 251 expone un líquido de hemodiálisis o diálisis peritoneal tamponado con bicarbonato que además de los componentes usuales Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} y glucosa contiene los componentes K^+ en una concentración de 0-4 mmol/L y Ca^{2+} en una concentración de 0,5-5 mmol/L. Un ejemplo específico de diálisis peritoneal está descrito donde no está presente K^+ y Ca^{2+} está presente en una concentración de 1,5 mmol/L.

55 Los líquidos de diálisis para la diálisis peritoneal y los líquidos de sustitución para la hemofiltración y hemodiálisis que contienen piruvato de sodio como componente tamponador están descritos en EP 0 658 353. La composición que está descrita para el líquido de sustitución contiene, además de los componentes Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} y piruvato, K^+ en una concentración de 0-5 mmol/L y Ca^{2+} en una concentración de 1,0-2 mmol/L. Una composición que contiene 0 mmol/L de K^+ y 1,5 mmol/L de Ca^{2+} es dada como un ejemplo.

60 EP 0 347 274 describe un líquido de infusión y de diálisis que contiene bicarbonato e iones calcio. Además del bicarbonato está presente un ácido acuoso o una mezcla de ácidos acuosos, de modo que es mantenida una determinada presión de CO_2 , como resultado de lo cual es evitada la precipitación de CaCO_3 . Líquidos de diálisis posibles que están descritos son composiciones que contienen además de Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , HCO_3^- y ácidos, los componentes K^+ en una concentración de 0-5 mmol/L y Ca^{2+} en una concentración de 0,5-2,5 mmol/L. Un ejemplo específico donde no está presente K^+ y la concentración de Ca^{2+} es de 1,75 mmol/L, está descrito sólo para la diálisis peritoneal. En este ejemplo el líquido también contiene 15 mmol/L de glucosa.

ES 2 307 655 T3

En EP 0 613 688 están descritos líquidos de diálisis para hemodiálisis que son obtenidos de un método donde son mezcladas una primera solución concentrada que contiene principalmente Na^+ , Cl^- y HCO_3^- y opcionalmente acetato y una segunda solución concentrada que contiene principalmente Mg^{2+} , K^+ y Ca^{2+} y opcionalmente glucosa. Una concentración de 0-5 mmol/L es citada como el máximo nivel para K^+ y una concentración de 0,3-2,5 mmol/L como el máximo nivel para Ca^{2+} en los líquidos de diálisis obtenibles conforme al método. 1-4 mmol/L, con un promedio de 2 mmol/L, está descrito como el nivel preferido para K^+ . Para Ca^{2+} el nivel preferido es 0,75-2 mmol/L, con un promedio de 1,6 mmol/L. Varios ejemplos en EP 0 613 688 describen líquidos de diálisis que tienen una concentración K^+ de 3, 4 y 5 mmol/L. En estos ejemplos la concentración de Ca^{2+} es, respectivamente, 1,75, 2 y 2 mmol/L. Un ejemplo es dado donde se usa un gradiente K^+ , específicamente de 4 mmol/L decreciendo hasta 1 mmol/L. En este ejemplo la concentración de Ca^{2+} es de 1,65 mmol/L. Con una excepción, todos los líquidos de diálisis en los ejemplos en EP 0 613 688 contienen una concentración de Ca^{2+} que es igual o mayor que 1,65 mmol/L. En la única excepción la concentración de Ca^{2+} es 1,25 mmol/L, pero en este caso la concentración de K^+ es de 1 mmol/L.

Como se puede observar a partir de todos los ejemplos, en EP 0 613 688, una concentración más elevada de K^+ está unida a una concentración más elevada de Ca^{2+} . Para un experto en la técnica puede ser deducido de esto que concentraciones relativamente bajas de K^+ y Ca^{2+} van unidas y asimismo que concentraciones relativamente elevadas de K^+ y Ca^{2+} van unidas. No hay un ejemplo específico en la técnica anterior que muestre la presencia simultánea de una concentración relativamente alta de K^+ y relativamente baja de Ca^{2+} . DE 4122754 expone una solución para la hemofiltración que comprende Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , K^+ (1-4 mmol/L) y Ca^{2+} (1,5 mmol/L).

Una desventaja de los líquidos de diálisis de la técnica anterior es que éstos no son óptimamente adecuados como tales para el uso en la hemofiltración. Dada la cantidad de líquido que tiene que ser suministrado en la hemofiltración, es importante que este líquido contenga concentraciones fisiológicamente aceptables de componentes normalmente presentes en la sangre, o al menos concentraciones fisiológicamente aceptables de componentes normalmente presentes en la sangre son obtenidas cuando el líquido se usa en la hemofiltración. Este no es el caso de los líquidos de diálisis conocidos, con la consecuencia de que los líquidos de diálisis conocidos dan lugar a trastornos metabólicos que, a su vez, deben ser corregidos en los pacientes, que ya se encuentran bajo una tensión muy severa.

Por ejemplo, se ha descubierto que una escasez de potasio, con todas sus consecuencias adversas, tales como la pérdida de resistencia y trastornos en el ritmo cardíaco, con el riesgo de un paro cardíaco, ocurre cuando son usados en pacientes los líquidos de diálisis conocidos. Para eliminar esta escasez y para contrarrestar las consecuencias adversas, se administra al paciente potasio adicional. La cantidad adicional que es administrada es de muchos gramos al día. La administración habitual se realiza por vía intravenosa, que significa un riesgo suplementario y tensión en el paciente. Además, son asociados riesgos a la administración adicional de cantidades de este tipo de potasio, tales como la incidencia de tromboflebitis e hipercalemia, como resultado de lo cual pueden ocurrir también trastornos en el ritmo cardíaco.

Además, se ha descubierto que en el caso de la hemofiltración el uso de los líquidos de diálisis conocidos en pacientes conduce a hipercalemia. Una concentración demasiado alta de calcio en la sangre puede llevar a disfunciones en la conducción y disfunciones en el ritmo cardíaco. Una situación altamente desventajosa para el paciente resultará si es preciso parar el tratamiento de hemofiltración prematuramente como una consecuencia de la hipercalemia.

La hiperglicemia normalmente ocurre cuando los líquidos de diálisis conocidos son usados para la hemofiltración, que trae como resultado que tenga que ser suministrada insulina a estos pacientes. El riesgo de tratamiento mediante insulina es que puede suponer hipoglicemia, con el riesgo de daño cerebral. La hiperglicemia es parcialmente una consecuencia de la enfermedad subyacente seria, pero la concentración demasiado alta de azúcar en la sangre es principalmente provocada por una concentración demasiado elevada de glucosa en los líquidos de sustitución.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un líquido de hemofiltración fisiológico. El líquido debería comprender los componentes normalmente presentes en la sangre, incluyendo Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} en forma de sales fisiológicamente aceptables, y glucosa en tales concentraciones que sean fisiológicamente aceptables, dando como resultado un líquido óptimo para la hemofiltración.

La presente invención proporciona esto mediante un líquido de hemofiltración que se caracteriza porque el líquido de hemofiltración comprende los iones K^+ en una concentración superior a 3 mmol/L e inferior a 5,5 mmol/L y Ca^{2+} en una concentración de 0,8 a 1,3 mmol/L.

Con el líquido de diálisis según la presente invención es posible prevenir la incidencia de las consecuencias adversas de la depleción de potasio. Además, según la invención la administración de potasio puede ser dispensada con éste, como resultado de lo cual es evitada la tensión adicional asociada a ello, como es la incidencia de las consecuencias adversas de la administración de potasio adicional.

Con los líquidos de diálisis según la presente invención es también posible prevenir la incidencia de los fenómenos adversos de hipercalemia y es también posible prevenir la cesación prematura del tratamiento como una consecuencia de hipercalemia.

El líquido de hemofiltración según la invención contiene componentes habituales para la diálisis, incluyendo Na^+ , Cl^- y Mg^{2+} . Los componentes habituales para la hemofiltración son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejem-

ES 2 307 655 T3

5 plo, además de los componentes citados, es importante la glucosa. El líquido de hemofiltración puede opcionalmente ser complementado con ésta. Otros componentes que podrían ser incorporados al líquido son compuestos capaces de influir en el pH del líquido y compuestos que son capaces de influir en la coagulación de la sangre. Los compuestos relacionados con la glucosa o compuestos que son capaces de reemplazar la función de la glucosa en la sangre pueden también ser incorporados en el líquido de hemofiltración. La persona experta en la técnica será capaz de establecer si, y en qué medida, tales componentes deben ser incorporados en el líquido de hemofiltración. Según la invención K^+ y Ca^{2+} están también presentes como componentes habituales en el líquido de hemofiltración.

10 Los componentes Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , K^+ y Ca^{2+} y opcionalmente aún componentes adicionales determinados por el experto en la técnica están presentes en el líquido de hemofiltración en forma de una solución, en agua, de sales fisiológicamente aceptables. Es conocido por los expertos en la técnica qué sales son fisiológicamente aceptables. Para lograr de una manera práctica la composición según la invención es preferible usar $NaCl$, $MgCl_2$, KCl y $CaCl_2$, opcionalmente en forma de hidrato, como sales fisiológicamente aceptables. No obstante, es posible usar otras sales fisiológicamente aceptables, en particular si se desean otros componentes distintos de aquellos mencionados presentes en el líquido de hemofiltración.

20 Respecto a las concentraciones de los componentes presentes en el líquido es evidente para los expertos en la técnica qué concentraciones son fisiológicamente aceptables. Las concentraciones de los componentes se parecen tanto como sea posible a las concentraciones que tienen lugar en la sangre. En este contexto es posible, por supuesto, un margen, tal como ocurre de un individuo a otro. Los expertos en la técnica serán capaces de derivar de las concentraciones de componentes que ocurren en la sangre una gama de concentración dentro de la cual es deseable que las concentraciones de los componentes habituales estén en el líquido de hemofiltración. Por ejemplo, las concentraciones de los componentes habituales anteriormente mencionados Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} estarán en la siguiente gama fisiológicamente aceptable:

| | | |
|-----------|---------|--------|
| Na^+ | 135-145 | mmol/L |
| Mg^{2+} | 0,6-1,0 | mmol/L |
| Cl^- | 95-120 | mmol/L |

35 El uso de líquidos de diálisis conocidos para la hemofiltración no parece resultar en concentraciones fisiológicamente aceptables de iones K^+ y Ca^{2+} presentes en la sangre.

40 Para conseguir concentraciones fisiológicamente aceptables, en el líquido de diálisis según la invención la concentración de K^+ es de entre 3 y 5,5 mmol/L, preferiblemente entre 3,5 y 5 mmol/L. Según la invención la concentración de Ca^{2+} en el líquido de diálisis está entre 0,5 y 1,5 mmol/L, preferiblemente entre 0,8 y 1,3 mmol/L.

45 Como ya ha sido mencionado arriba, en relación con la incidencia de hiperglicemia en pacientes es importante ajustar la concentración de glucosa en el líquido de hemofiltración a un valor adecuado. En una forma de realización de la presente invención, que se prefiere, la concentración de glucosa está entre 0 y 15 mmol/L, preferiblemente entre 2 y 10 mmol/L y más preferiblemente entre 3,5 y 8 mmol/L.

50 En combinación con otros ingredientes normalmente presentes en la sangre, en una forma de realización preferida el líquido de hemofiltración según la invención comprende los componentes siguientes en una gama fisiológicamente aceptable, por ejemplo:

| | | |
|-----------|---------|--------|
| Na^+ | 135-145 | mmol/L |
| Mg^{2+} | 0,6-1,0 | mmol/L |
| Cl^- | 95-120 | mmol/L |
| Glucosa | 3,5-8 | mmol/L |
| K^+ | 3,5-5 | mmol/L |
| Ca^{2+} | 0,8-1,3 | mmol/L |

ES 2 307 655 T3

El líquido anterior es, por ejemplo, adecuado para el uso si la hemofiltración se realiza usando citrato como agente anticoagulante. En esta forma de realización la sangre es tratada con citrato en el sentido ascendente del filtro y el líquido de sustitución puede ser administrado en el sentido descendente del filtro. El citrato no sólo previene la incidencia de coagulación de la sangre, como resultado de lo cual el filtro puede atascarse, sino que el citrato también tiene una acción tamponante. Cuando el citrato se usa en la hemofiltración es en consecuencia preferible que el líquido de hemofiltración según la invención no contenga ningún tampón o contenga una concentración baja de tampón. Por supuesto, es aconsejable controlar que el pH del líquido que es suministrado al paciente, en cuyo contexto será evidente para un experto en la técnica si y cómo el pH del líquido tiene que ser corregido, por ejemplo, administrando la solución de bicarbonato o, por ejemplo, una solución diluida de ácido hidrociorhídrico.

Dependiendo de la forma en la que sea administrado el citrato, es preciso tener en cuenta que las concentraciones de los componentes anteriores permanezcan dentro de la escala fisiológica. Por ejemplo, ciertamente es posible usar una solución acuosa de citrato de trisodio para anticoagulación. En este caso el líquido de sustitución debería ser ajustado y contener unos pocos iones sodio, de modo que la concentración de Na^+ que sea finalmente suministrada al paciente esté dentro de la gama anterior. Una concentración adecuada de citrato de trisodio que ha de ser usada está, por ejemplo, entre 10 y 15 mmol/L. El líquido de hemofiltración según la invención debería entonces contener 30-45 mmol/L menos Na^+ . Un experto en la técnica será capaz de establecer cómo tiene que ser ajustado el líquido de hemofiltración, dependiendo de la forma y concentración del citrato usado.

En otra forma de realización es posible incorporar el citrato para la anticoagulación en el líquido de hemofiltración. Este líquido de sustitución es administrado en el sentido ascendente del filtro. Como ya se ha establecido antes, una concentración de citrato adecuada está entre 10 y 15 mmol/L. Con este método también el citrato tiene una acción tamponante. Puesto que el citrato tiene una acción de unión al calcio es deseable controlar la cantidad de calcio disuelto en forma de iones Ca^{2+} . Con base en los valores encontrados para el pH y la concentración de Ca^{2+} en el sentido descendente del filtro, un experto en la técnica será capaz de corregirlos por administración de soluciones correctoras de pH mencionadas arriba y/o otro líquido que corrija la concentración de calcio, tal como, por ejemplo, el líquido de hemofiltración según la invención, de modo que la concentración de calcio que se suministre al paciente esté dentro de la escala anteriormente mencionada fisiológicamente aceptable.

Para una proporción grande de pacientes será posible usar heparina como agente anticoagulante. En este caso es deseable que el líquido de la hemofiltración contenga un compuesto tamponante. Por tanto, además de los componentes Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} y opcionalmente glucosa, el líquido según la invención puede también contener uno o más compuestos tamponantes. Estos compuestos tamponantes preferiblemente mantienen el líquido en un pH fisiológico entre 7.2 y 7.6. Un ácido débil es normalmente usado como compuesto tamponante. Ejemplos de ácidos débiles adecuados son lactato, acetato, piruvato, succinato, fumarato, malato, oxalacetato, oxalsuccinato, α -ketoglutarato y cisaconitasa. El bicarbonato (HCO_3^-) es también frecuentemente usado como compuesto tamponante. Es también posible usar una combinación de un ácido débil y bicarbonato. En una forma de realización del líquido de hemofiltración según la invención al menos un compuesto tamponante es un ácido débil o bicarbonato o una mezcla de los mismos. El lactato o bicarbonato es preferiblemente usado como compuesto tamponante según la invención. En el caso de pacientes que sufren de insuficiencia hepática severa, un líquido de sustitución con lactato puede producir acidosis láctica. En este caso el bicarbonato se prefiere como compuesto tamponante. El piruvato o acetato pueden también ser usados como una sustitución del lactato.

Dependiendo del tampón usado, según la invención los líquidos de hemofiltración en las formas de realización preferidas descritas abajo, tienen, por ejemplo, la composición siguiente:

| | | |
|------------------|-----|--------|
| Na^+ | 140 | mmol/L |
| Mg^{2+} | 0,8 | mmol/L |
| Cl^- | 108 | mmol/L |
| K^+ | 4 | mmol/L |
| Ca^{2+} | 1,2 | mmol/L |
| Glucosa | 6 | mmol/L |
| Lactato | 40 | mmol/L |

y:

| | | |
|------------------|-----|--------|
| Na ⁺ | 140 | mmol/L |
| Mg ²⁺ | 0,8 | mmol/L |
| Cl ⁻ | 118 | mmol/L |
| K ⁺ | 4 | mmol/L |
| Ca ²⁺ | 1,2 | mmol/L |
| Glucosa | 6 | mmol/L |
| Bicarbonato | 30 | mmol/L |

El contenido en lactato y bicarbonato en los ejemplos anteriores asegura que el pH de los líquidos esté dentro de la gama fisiológica entre 7.2 y 7.6. Por supuesto, es también posible alcanzar un pH dentro de la gama fisiológica usando concentraciones que difieren un tanto de los valores dados. Es evidente para los expertos en la técnica que las concentraciones de compuestos tamponantes serán adecuadas para obtener el pH deseado.

Cuando el bicarbonato se usa como tampón hay un riesgo de precipitación de CaCO₃ en el líquido antes de la administración al paciente. Es posible prevenir la formación de un precipitado de CaCO₃, por ejemplo, mediante la mezcla de bicarbonato con los otros componentes justo antes del uso. Es también posible asegurar que la puesta en contacto de los iones Ca²⁺ y HCO₃⁻ entre sí tenga lugar en el tiempo más corto posible antes de la administración al paciente haciendo uso de recipientes específicos para los líquidos de hemofiltración (bolsas de infusión) que consisten en varios compartimientos. Puesto que, cuando se mezclan los componentes anteriormente mencionados, las soluciones acuosas, que contienen los componentes individuales, son mezclados, será necesario ajustar las concentraciones de los componentes en las soluciones que serán combinadas. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar qué concentraciones adecuadas son las que caen en el ámbito del líquido de diálisis según la invención en el momento en que el líquido de diálisis es administrado al paciente.

La presente invención en consecuencia también comprende líquidos de hemofiltración concentrados con los que, después de la dilución, cuando se administran a un paciente, las concentraciones de componentes que normalmente tienen lugar en la sangre están en la escala de las concentraciones de los componentes según la invención. Es también posible preparar una composición de los componentes deseados en forma seca de una cantidad específica, que tiene que ser añadida a un volumen específico de agua de modo que se obtenga un líquido de diálisis donde las concentraciones de los componentes estén en la gama de las concentraciones de los componentes según la invención.

Los líquidos de diálisis según la invención son adecuados para el uso en un tratamiento de sustitución de la función del riñón. En particular, son adecuados para el uso en un tratamiento continuo de sustitución de la función de riñón, tal como, por ejemplo, la hemofiltración. Las técnicas continuas son subdivididas en ultrafiltración lenta continua (SCUF), hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) y hemofiltración venovenosa continua (CVVH). Si también se hace uso de la diálisis además de la filtración, esto se denomina hemodiafiltración arteriovenosa continua (CAVHD) y hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHD). En el caso de CAVH una arteria o una vena es punzada y la filtración tiene lugar bajo la influencia de la presión arterial sanguínea del paciente. Habitualmente es preferiblemente usada CVVH, donde una vena es punzada y la circulación extracorporeal con filtración se desarrolla bajo la influencia de una bomba. Las técnicas continuas son indicadas en particular en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal aguda o fallo multiorgánico y en el caso de inestabilidad hemodinámica, tal como, por ejemplo, en el caso de pacientes cardíacos.

Los líquidos de diálisis según la invención son usados de una forma que es habitual para el tratamiento de sustitución de la función del riñón. En particular, los líquidos son usados de una forma que es habitual para la hemofiltración.

ES 2 307 655 T3

La invención es posteriormente explicada con base en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

5 *Preparación de una composición en forma no disuelta*

Los siguientes son combinados bajo condiciones estériles:

| | | | |
|----|-------------------------------------|---------------|------------------|
| 10 | NaCl | 5844 g | (100 mol) |
| | KCl | 298 g | (4 mol) |
| | CaCl₂ dihidrato | 176 g | (1,2 mol) |
| 15 | MgCl₂ hexahidrato | 163 g | (0,8 mol) |
| | glucosa monohidrato | 1189 g | (6 mol) |
| 20 | Na L-lactato | 4482 g | (40 mol) |

Ejemplo 2

25 *Preparación de una composición en forma no disuelta*

Los siguientes son combinados bajo condiciones estériles:

| | | | |
|----|-------------------------------------|---------------|------------------|
| 30 | NaCl | 6248 g | (110 mol) |
| | KCl | 298 g | (4 mol) |
| 35 | CaCl₂ dihidrato | 176 g | (1,2 mol) |
| | MgCl₂ hexahidrato | 163 g | (0,8 mol) |
| | glucosa monohidrato | 1189 g | (6 mol) |
| 40 | NaHCO₃ | 2520 g | (30 mol) |

Ejemplo 3

45 *Preparación de líquido de hemofiltración*

La composición del Ejemplo 1 o 2 es disuelta bajo condiciones estériles en 1000l agua estéril, libre de electrolitos, y dividida en bolsas de infusión.

50

Ejemplo 4

Preparación de un concentrado

55

La composición del Ejemplo 1 o 2 es disuelta bajo condiciones estériles en 100l agua estéril, libre de electrolitos, y dividida en recipientes adecuados. La solución es diluida 10 veces antes del uso.

60 Ejemplo 5

Preparación de un concentrado

65 La composición del Ejemplo 1 o 2 es disuelta bajo condiciones estériles en 10l agua estéril, libre de electrolitos, y dividida en recipientes adecuados. La solución es diluida 100 veces antes del uso.

ES 2 307 655 T3

Ejemplo 6

Preparación de líquido de hemofiltración a partir de la composición en forma no disuelta

- 5 La composición bien mezclada del Ejemplo 1 es dividida en partes proporcionales. Una centésima parte de la composición, 121,52 g, es disuelta en 101 agua estéril libre de electrolitos antes del uso.

Ejemplo 7

- 10 *Preparación de líquido de hemofiltración a partir de la composición en forma no disuelta*

La composición bien mezclada del Ejemplo 2 es dividida en partes proporcionales. Una centésima parte de la composición, 107,74 g, es disuelta en 101 agua estéril, libre de electrolitos, antes del uso.

- 15 Ejemplo 8

Preparación de composiciones para líquido de hemofiltración tamponado con bicarbonato y uso de las mismas

Para la composición I son combinados los siguientes bajo condiciones estériles:

20

| | | |
|-------------------------------|--------|-----------|
| KCl | 596 g | (8 mol) |
| CaCl ₂ dihidrato | 352 g | (2,4 mol) |
| MgCl ₂ hexahidrato | 326 g | (1,6 mol) |
| glucosa monohidrato | 2378 g | (12 mol) |

25

30

Para la composición II son combinados los siguientes bajo condiciones estériles:

| | | |
|--------------------|---------|-----------|
| NaCl | 12856 g | (220 mol) |
| NaHCO ₃ | 5040 g | (60 mol) |

35

a) Las composiciones I y II son disueltas cada una individualmente en 10001 de agua estéril, libre de electrolitos. Cantidades proporcionales de las soluciones de las composiciones I y II son mezcladas entre sí justo antes del uso.

40

b) Las composiciones I y II son disueltas cada una individualmente en 10001 de agua estéril, libres de electrólisis. Las soluciones de las composiciones I y II son distribuidas en cantidades proporcionales, separadas la una de la otra por bolsas de infusión que tienen dos compartimentos. Las soluciones de las composiciones I y II son mezcladas entre sí durante la administración.

45

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante fue recopilada exclusivamente para la información del lector y no forma parte del documento de patente europea. La misma ha sido confeccionada con la mayor diligencia; la OEP sin embargo no asume responsabilidad alguna por eventuales errores u omisiones.

50

Documentos de patente citados en la descripción

- DE 3917251 [0007]
- EP 0658353 A [0008]
- EP 0347274 A [0009]
- EP 0613688 A [0010] [0010] [0010] [0011]
- DE 4122754 A [0011].

55

60

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

- FORNI; HILTON N. *Eng. J. Med.*, 1997, vol. 236, 1003-1309 [0005].

65

REIVINDICACIONES

1. Líquido de hemofiltración adecuado para el uso en la hemofiltración venovenosa continua (CWH), que comprende una solución acuosa de sales fisiológicamente aceptables que contienen al menos iones Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , K^+ y Ca^{2+} y opcionalmente glucosa, todos en una concentración fisiológicamente aceptable, donde el líquido de hemofiltración contiene los iones K^+ en una concentración superior a 3 mmol/L e inferior a 5,5 mmol/L y Ca^{2+} en una concentración de 0,8 a 1,3 mmol/L.

2. Líquido de hemofiltración según la reivindicación 1, donde la concentración de K^+ es de entre 3,5 y 5,5 mmol/L, preferiblemente entre 3,5 y 5 mmol/L.

3. Líquido de hemofiltración según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la concentración de glucosa está entre 0 y 15 mmol/L, preferiblemente entre 2 y 10 mmol/L y más preferiblemente entre 3,5 y 8 mmol/L.

4. Líquido de hemofiltración según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el líquido comprende los componentes siguientes en la gama indicada fisiológicamente aceptable:

| | | |
|------------------|-----------|--------|
| Na^+ | 135 - 145 | mmol/L |
| Mg^{2+} | 0.6 - 1.0 | mmol/L |
| Cl^- | 95 - 120 | mmol/L |
| Glucosa | 3,5 - 8 | mmol/L |
| K^+ | 3,5 - 5 | mmol/L |
| Ca^{2+} | 0,8 - 1,3 | mmol/L |

5. Líquido de hemofiltración según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el líquido de hemofiltración comprende además citrato.

6. Líquido de hemofiltración según la reivindicación 5, donde la concentración de citrato está entre 10 y 15 mmol/L.

7. Líquido de hemofiltración según cualquiera de reivindicaciones 1 - 4, donde el líquido comprende además al menos un compuesto tamponante.

8. Líquido de hemofiltración según la reivindicación 7, donde al menos un compuesto tamponante es un ácido débil o bicarbonato o una mezcla de los mismos.

9. Líquido de hemofiltración según la reivindicación 7 ó 8, donde el compuesto tamponante es lactato.

10. Líquido de hemofiltración según las reivindicaciones 7 ó 8, que comprende:

| | | |
|------------------|-----|--------|
| Na^+ | 140 | mmol/L |
| Mg^{2+} | 0,8 | mmol/L |
| Cl^- | 108 | mmol/L |
| K^+ | 4 | mmol/L |
| Ca^{2+} | 1,2 | mmol/L |
| Glucosa | 6 | mmol/L |
| Lactato | 40 | mmol/L |

ES 2 307 655 T3

11. Líquido de hemofiltración según las reivindicaciones 7 ó 8, que comprende:

| | | |
|------------------|-----|--------|
| Na ⁺ | 140 | mmol/L |
| Mg ²⁺ | 0,8 | mmol/L |
| Cl ⁻ | 118 | mmol/L |
| K ⁺ | 4 | mmol/L |
| Ca ²⁺ | 1,2 | mmol/L |
| Glucosa | 6 | mmol/L |
| Bicarbonato | 30 | mmol/L |

12. Concentrado para la preparación de un líquido de hemofiltración adecuado para el uso en hemofiltración venovenosa continua (CVVH), comprendiendo dicho concentrado una solución acuosa de sales fisiológicamente aceptables que contienen al menos iones Na⁺, Cl⁻, Mg²⁺, K⁺ y Ca²⁺ y opcionalmente glucosa, todos en una concentración fisiológicamente aceptable, según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, por dilución con agua, donde, después de la dilución, en el momento de la administración, las concentraciones de iones K⁺ son superiores a 3 mmol/L e inferiores a 5,5 mmol/L y la concentración de iones Ca²⁺ está en una concentración de 0,8 a 1,3 mmol/L.