



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 366**

51 Int. Cl.:
A61M 1/28 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05025667 .6**
96 Fecha de presentación : **31.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1629856**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.03.2006**

54 Título: **Solución para la diálisis peritoneal y bolsa de doble cámara que la contiene.**

30 Prioridad: **18.04.2002 DE 102 17 356**

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:
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kroner-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE

72 Inventor/es: **Zimmeck, Thomas**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 308 366 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Solución para la diálisis peritoneal y bolsa de doble cámara que la contiene.

5 La presente invención se refiere a una solución para la diálisis peritoneal compuesta por al menos dos soluciones aisladas, que se reúnen después de una esterilización por calor y se alimentan al paciente, en donde la primera solución aislada contiene un osmoticum y la segunda solución aislada un regulador, y en donde una de estas soluciones aisladas o una solución aislada adicional contiene sales electrolíticas.

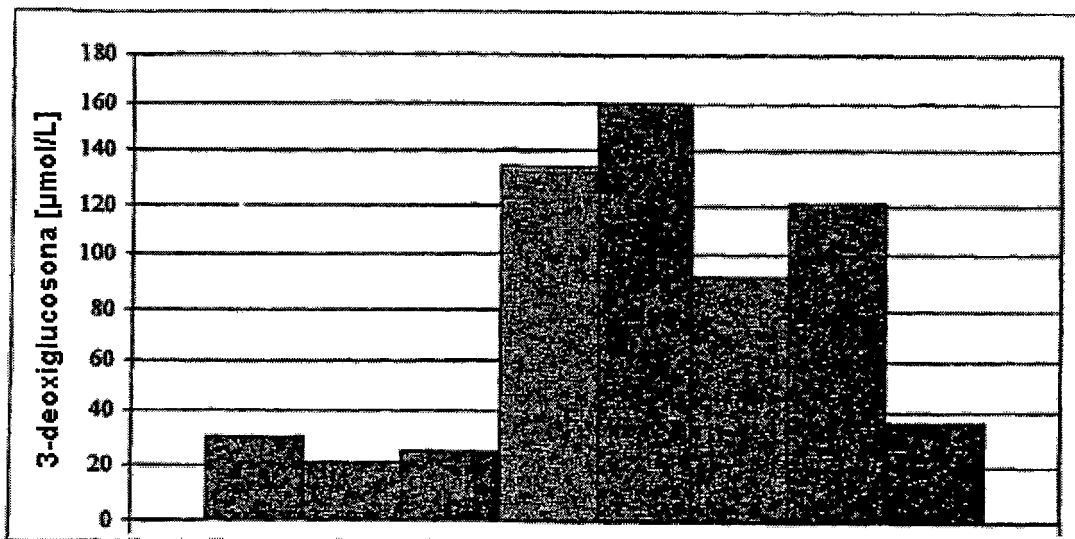
10 Las soluciones para la diálisis peritoneal contienen fundamentalmente tres componentes: el sistema regulador, electrolitos y un osmoticum. Como osmoticum, que en una concentración que actúa osmóticamente sirve fundamentalmente para reducir el contenido en agua de la sangre, se utiliza con frecuencia glucosa que presenta una buena osmolaridad y además se tolera bien. Otra ventaja del uso de glucosa es la ventaja de precio con relación a otros osmótica que puedan plantearse.

15 Un inconveniente a la hora de utilizar glucosa consiste evidentemente en que durante la esterilización por calor ésta se carameliza, isomeriza o que se forman productos de desintegración, que en el cuerpo del paciente producen efectos nocivos, por ejemplo reaccionan ulteriormente con proteínas, lo que es indeseable. Para prevenir estos inconvenientes se conoce del documento DE 197 48 290 A1 usar una solución de diálisis peritoneal compuesta por dos soluciones
20 aisladas, en donde en la solución aislada que contiene glucosa y sales electrolíticas se ajusta un valor de pH inferior a 3,2. Para obtener durante la mezcla de las soluciones aisladas un valor de pH tolerable fisiológicamente, se hace patente además presentar en una segunda solución aislada alcalina, aparte del bicarbonato presente en concentración reducida, la sal de un ácido débil con $pK_a < 5$. Estas dos soluciones aisladas se mezclan entre sí después de la esterilización por calor y la mezcla se alimenta a continuación al paciente. En el caso de valores de pH reducidos inferiores a 3,2 puede
25 impedirse en gran medida la desintegración de glucosa.

Aparte de la utilización citada de glucosa como osmoticum se conoce por ejemplo del documento WO 83/00087 usar polímeros de glucosa en lugar de o adicionalmente a la glucosa. Los polímeros de glucosa se usan en especial para
30 tiempos de permanencia prolongados en soluciones de diálisis peritoneal, porque presentan un perfil de ultrafiltración favorable. A causa de la velocidad de difusión relativamente lenta al contrario que la glucosa de los polímeros de glucosa, se mantiene fundamentalmente la osmolaridad durante el tratamiento. Además de esto se reduce la carga de glucosa que sufre el paciente, lo que es ventajoso en especial en el caso de pacientes diabéticos.

35 La desintegración observada al utilizar glucosa con una valores de pH aproximadamente neutros, en especial en presencia de lactato, y la transformación, por ejemplo en fructosa, acetaldehído y 3-desoxiglucosona es válida en una medida limitada también para polímeros de glucosa y derivados de polímeros de glucosa. Por este motivo no pueden esterilizarse soluciones que contengan polímeros de glucosa o derivados de polímeros de glucosa en el caso de valores de pH neutros.

40 La siguiente figura muestra la concentración del producto de desintegración 3-desoxiglucosona para diferentes soluciones aisladas situadas en bolsas de doble cámara y que contienen el osmoticum, en donde a solución representada a la derecha contiene en lugar de glucosa un polímero de glucosa como osmoticum. Aquí puede verse que también en el caso de utilizarse polímeros de glucosa se encuentran cantidades relativamente grandes de productos de desintegración. Esto hay que achacarlo a que no sólo se transforma el grupo carbonilo terminal de polímeros de glucosa, sino que también puede derivarse del polímero una unidad de glucosa. Aparte de esto hay que contar con productos
45 de transformación desconocidos hasta ahora, que se encuentran también en el compuesto polimérico del osmoticum.



ES 2 308 366 T3

En el ya citado documento WO 83/00087 se describen soluciones de diálisis peritoneal, en las que se usan como osmoticum polímeros de glucosa con un grado de polimerización de al menos 4. La solución de diálisis peritoneal de este documento presenta un margen de pH de entre 5 y 7,4, lo que en el caso de esterilización por calor está ligado a los inconvenientes antes citados.

5

Si se quieren evitar los problemas con relación a la desintegración o a la transformación de polímeros de glucosa o sus derivados durante el almacenamiento y la esterilización por calor, por medio de que se ajuste el valor de pH a menos de 3,2, como es conocido para el caso de glucosa del documento DE 197 48 290 A1, se produce el problema de que los polímeros se hidrolizan, lo que resulta en una ruptura de la cadena polimérica o en la reducción del peso molecular medio. Se dificulta la producción de soluciones que contienen polímeros de glucosa o derivados de polímeros de glucosa, por medio de que éstas contienen posiblemente ácidos, lo que hay que tener en cuenta a la hora de ajustar el valor de pH.

10

El documento EP 0 564 672 hace patente asimismo una solución de diálisis peritoneal acuosa, que se obtiene de dos soluciones aisladas, en donde el valor de pH de la primera solución aislada está situado en un margen de entre 4,5 y 5,8. El documento EP 0 602 585 A2 se refiere a soluciones de diálisis para la diálisis peritoneal, que contienen hidroxietil-almidón como sustancia que actúa osmóticamente.

15

Por ello es tarea de la presente invención poner a disposición una solución de diálisis peritoneal, que contiene derivados de polímero de glucosa que, durante el almacenamiento y la esterilización por calor no sufran ninguna desintegración similar a la glucosa y tampoco se hidrolicen y que presenten un valor de pH mixto en el margen neutro.

20

Esta tarea es resuelta conforme a la invención por medio de que el osmoticum comprende un derivado de polímero de glucosa y el valor de pH de la primera solución aislada está dentro de un margen de entre 3,5 y 5,0. Es especialmente ventajoso que el valor de pH esté situado dentro de un margen de entre 4,0 y 4,3, con preferencia en 4,2. En el caso de estos valores de pH casi no se observa ninguna desintegración de polímeros. Esto es especialmente válido para un valor de pH de 4,0. Las 0,2 unidades de pH añadidas al valor preferido de 4,2 se han determinado como suplemento de seguridad para la posible formación de ácidos durante la esterilización y el almacenamiento. En el margen de pH reivindicado no se produce en una medida apreciable ni la hidrólisis del osmoticum ni su desintegración similar a la glucosa. El osmoticum sólo puede formarse mediante el derivado de polímero de glucosa. También puede pensarse en que estén contenidas otras sustancias que actúen osmóticamente.

25

30

En otra configuración de la presente invención está previsto que en el caso del derivado de polímero de glucosa se trate de hidroxietil-almidón (HES). La presente invención se refiere también a otros polímeros de glucosa derivados, en los que con preferencia no se ha modificado el grupo carbolino libre de la molécula.

35

La primera solución aislada puede contener el osmoticum, iones de calcio, iones de magnesio, iones de sodio, iones residuales de H⁺ y iones de cloruro.

40

En una configuración preferida de la presente invención el regulador contiene bicarbonato. Se trata con ello de un sistema regulador muy tolerable, que en el margen básico está equilibrado con carbonato y en el margen ácido con CO₂. Aparte o además de bicarbonato puede pensarse también en otros sistemas reguladores, que regulan en un valor de pH fisiológico de aproximadamente 7. Aquí cabe citar con preferencia sustancias que pueden desintegrarse fácilmente en el cuerpo para formar bicarbonato. Pueden contemplarse por ejemplo lactato o piruvato. Aparte de bicarbonato u otros sistemas reguladores la segunda solución aislada contiene casi siempre además iones de sodio.

45

Es ventajoso que la concentración de bicarbonato se ajuste dependiendo de la acidez de la primera solución aislada y se determine según la fórmula: concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera solución aislada [mmol/l] x V_A/V_B, en donde V_A representa el volumen de la primera solución aislada y V_B representa el volumen de la segunda solución aislada.

50

En el caso de una acidez de 0,2 mmol/l la concentración de bicarbonato óptima comporta, en el caso de unos compartimentos igual de grandes de una bola de doble cámara, de 0,5 a 2,0 mmol/l. De forma correspondiente a esto la concentración de bicarbonato puede estar dentro de un margen cuyo límite inferior se forma mediante la mitad de la concentración de bicarbonato, determinada según la reivindicación 6, y cuyo límite superior está formado por el doble de la concentración de bicarbonato determinada según la reivindicación 6.

55

En otra configuración de la presente invención está previsto que el regulador contenga la sal de un ácido débil, con preferencia lactato. El valor pKa del ácido débil puede ser < 5. Puede estar previsto que el regulador contenga una mezcla, por ejemplo de bicarbonato y de la sal de un ácido débil, por ejemplo lactato. Si se mantiene reducido el contenido de bicarbonato, por ejemplo ≤ 10 mmol/l, como se propone en el documento DE 197 48 290 A1, esto tiene la ventaja de que la presión del CO₂ dentro de la bolsa de conservación es muy reducida, de tal modo que no hay que tomar ninguna medida especial con relación a la lámina de bolsa. Como barrera de CO₂ puede usarse aquí una lámina de parafina habitual.

60

La primera solución aislada puede contener un ácido tolerable fisiológicamente, en especial ácido clorhídrico. Con éste puede ajustarse sin más el margen de valor de pH deseado de la primera solución aislada.

65

ES 2 308 366 T3

La primera solución aislada puede presentar aparte del osmoticum los siguientes componentes:

Iones de sodio [mmol/l]: 180 - 200

5 Iones de calcio [mmol/l]: 2 - 4

Iones de magnesio [mmol/l]: 0,8 - 1,2

10 Residuo de H⁺ [mmol/l]: 0,05 - 0,1

Iones de cloruro [mmol/l]: 197 - 210

15 En otra configuración de la presente invención está previsto que la concentración de bicarbonato de la segunda solución aislada esté dentro de un margen de entre 0,5 y 2,0 mmol/l, con preferencia en 1,0 mmol/l.

Es especialmente ventajoso que la primera y la solución solución aislada en una bolsa de doble cámara puedan almacenarse por separado. Mediante la utilización de una bolsa de doble cámara se obtiene un handling especialmente bueno de la solución, es decir, una separación fiable de las dos soluciones aisladas durante su almacenamiento y un mezclado rápido en caso necesario. La separación de las soluciones aisladas es lógica para evitar que al utilizar bicarbonato como regulador y calcio se formen precipitaciones insolubles. Aparte de esto, con la separación puede evitarse la reacción de los derivados de polímero de glucosa con lactato como sistema regulador.

25 La presente invención se refiere además a una bolsa de doble cámara con una solución según una de las reivindicaciones 1 a 12, que se compone de una bolsa de material sintético con al menos una primera cámara y una segunda cámara, en donde la primera solución aislada está alojada en la primera cámara y la segunda solución aislada en la segunda cámara. Se han previsto ventajosamente medios, mediante los cuales están separadas las dos cámaras a la una de la otra y con cuyo accionamiento puede mezclarse el contenido de ambas cámaras. Aquí pueden estar dispuestas de forma adyacente la primera y la segunda cámara. Está prevista con preferencia una costura de soldadura, que separa las cámaras una de la otra y que se abre al aplicar presión sobre una de las cámaras. En el caso de un dimensionamiento correspondiente se abre la costura de soldadura al aplicar presión sobre una de las cámaras rellenas de líquido, de tal modo que el contenido de las dos cámaras puede mezclarse entre sí y la mezcla se suministra al paciente.

A continuación se ofrece un ejemplo para la producción de una solución conforme a la invención:

35 Para producir la primera solución aislada se hacen solubles mediante agitación cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio así como un derivado de polímero de glucosa y ácido clorhídrico. La cantidad del ácido clorhídrico añadido se ajusta de tal modo, que el valor de pH esté dentro de un margen de entre 4,1 y 4,3, con preferencia en 4,2. Mientras que un valor de pH de 4,0 debe considerarse ideal, ya que aquí no se observa ninguna desintegración de polímeros, las 0,2 unidades de pH para formar un valor de pH de 4,2 sirven de suplemento para la posible formación de ácidos durante la esterilización y el almacenamiento.

La acidez de esta primera solución aislada puede determinarse mediante titración con 0,1 N NaOH hasta pH 7,0.

45 En el caso de la segunda solución aislada se disuelve en agua carbonato hidrogenado de sodio mediante una agitación lenta. La concentración de bicarbonato se determina según la fórmula:

$$\text{Concentración de bicarbonato [mmol/l]} = 5 \times \text{acidez de la primera solución aislada [mmol/l]} \times V_A/V_B,$$

50 en donde V_A representa el volumen de la primera solución aislada y V_B representa el volumen de la segunda solución aislada.

De esta concentración de bicarbonato calculada puede desviarse aproximadamente un 50% hacia abajo y un 100% hacia arriba. Si la acidez de la primera solución aislada es por ejemplo de 0,2 mmol/l y se utilizan compartimentos igual de grandes de una bolsa de doble cámara la concentración de bicarbonato óptima está dentro de un margen de entre 0,5 y 0,2 mmol/l.

60 Las soluciones aisladas producidas de este modo se filtran a continuación mediante filtros estériles de membrana en un depósito de refrigeración. Después del control complementario y la liberación de la solución se llena con el mismo una bolsa laminar multicapa de doble cámara, en donde la primera solución aislada se vierte en una primera cámara y la segunda solución aislada en una segunda cámara. Las dos cámaras están separadas una de la otra mediante una costura de soldadura. Los compartimentos se cierran en cada caso con un conector. A continuación se embala de nuevo la bolsa de doble cámara en una bolsa exterior y después se esteriliza a 121°C de calor. Después de la esterilización por calor se abre al menos parcialmente la costura de soldadura aplicando presión sobre una de las cámaras, tras lo cual se mezclan las soluciones y se obtiene un valor de pH mixto dentro de un margen de entre 6,8 y 7,0, con preferencia en 6,8.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de al menos dos soluciones aisladas para producir una solución compuesta por las soluciones aisladas para la diálisis peritoneal, que se reúnen después de una esterilización por calor y se alimentan a un paciente, en donde la primera solución aislada contiene un osmoticum y la segunda solución aislada un regulador, y en donde una de estas soluciones aisladas o una solución aislada adicional contiene sales electrolíticas, **caracterizada** porque el osmoticum comprende un derivado de polímero de glucosa y el valor de pH de la primera solución aislada está dentro de un margen de entre 3,5 y 5,0.
- 10 2. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el valor de pH de la primera solución aislada está situado dentro de un margen de entre 4,0 y 4,3, con preferencia en 4,2.
- 15 3. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque en el caso del derivado de polímero de glucosa se trata de hidroxietil-almidón.
- 20 4. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la primera solución aislada contiene el osmoticum, iones de calcio, iones de magnesio, iones de sodio, iones residuales de H⁺ y iones de cloruro.
- 25 5. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el regulador contiene bicarbonato.
- 30 6. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según la reivindicación 5, **caracterizada** porque la concentración de bicarbonato se ajusta dependiendo de la acidez de la primera solución aislada y se determina según la fórmula: concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera solución aislada [mmol/l] x V_A/V_B, en donde V_A representa el volumen de la primera solución aislada y V_B representa el volumen de la segunda solución aislada.
- 35 7. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según la reivindicación 5, **caracterizada** porque la concentración de bicarbonato está dentro de un margen cuyo límite inferior se forma mediante la mitad de la concentración de bicarbonato según la fórmula: concentración de bicarbonato [mmol/l] = 5 x acidez de la primera solución aislada [mmol/l] x V_A/V_B (en donde V_A representa el volumen de la primera solución aislada y V_B representa el volumen de la segunda solución aislada), y cuyo límite superior está formado por el doble del valor determinado según esta fórmula.
- 40 8. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque el regulador contiene la sal de un ácido débil, con preferencia lactato.
- 45 9. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque la primera solución aislada contiene un ácido tolerable fisiológicamente, en especial ácido clorhídrico.
- 50 10. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque la primera solución aislada presenta aparte del osmoticum los siguientes componentes:
- 55 Iones de sodio [mmol/l]: 180 - 200
- Iones de calcio [mmol/l]: 2 - 4
- 60 Iones de magnesio [mmol/l]: 0,8 - 1,2
- Residuo de H⁺ [mmol/l]: 0,05 - 0,1
- Iones de cloruro [mmol/l]: 197 - 210
- 65 11. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 5 a 10, **caracterizada** porque la concentración de bicarbonato de la segunda solución aislada está dentro de un margen de entre 0,5 y 2,0 mmol/l, con preferencia en 1,0 mmol/l.
12. Combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la primera y la solución solución aislada están almacenadas en una bolsa de doble cámara por separado.
13. Bolsa de doble cámara con un combinación de al menos dos soluciones aisladas según una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque se compone de una bolsa de material sintético con al menos una primer cámara y una segunda cámara, en donde la primera solución aislada está alojada en la primera cámara y la segunda solución aislada en la segunda cámara.

ES 2 308 366 T3

14. Bolsa de doble cámara según la reivindicación 13, **caracterizada** porque se han previsto medios, mediante los cuales están separadas las dos cámaras la una de la otra y con cuyo accionamiento puede mezclarse mutuamente el contenido de ambas cámaras.

5 15. Bolsa de doble cámara según la reivindicación 13 ó 14, **caracterizada** porque la primera y la segunda cámara están dispuestas de forma adyacente y están separadas la una de la otra mediante una costura de soldadura, que se abre al aplicar presión sobre una de las cámaras.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65