

The
United
States
of
America

The Commissioner of Patents
and Trademarks

Has received an application for a patent for a new and useful invention. The title and description of the invention are enclosed. The requirements of law have been complied with, and it has been determined that a patent on the invention shall be granted under the law.

Therefore, this

United States Patent

Grants to the person or persons having title to this patent the right to exclude others from making, using or selling the invention throughout the United States of America for the term of seventeen years from the date of this patent, subject to the payment of maintenance fees as provided by law.



Bruce Lehman

Commissioner of Patents and Trademarks

Melvinia Gary
Attest



US005296242A

United States Patent [19]

[11] Patent Number: **5,296,242**

Zander

[45] Date of Patent: **Mar. 22, 1994**

[54] **AQUEOUS SOLUTION AND THE USE THEREOF**

Primary Examiner—Allen J. Robinson
Assistant Examiner—Lambkin
Attorney, Agent, or Firm—Biebel & French

[76] Inventor: **Rolf Zander**, Luisenstrasse 17,
D-6500 Mainz, Fed. Rep. of
Germany

[57] **ABSTRACT**

[21] Appl. No.: **922,819**

A sterilizable aqueous solution with substantially physiological values of the pH, bicarbonate concentration and CO₂ partial pressure, as well as with metabolizable anions in the form of two separately stored single solutions, which are combined with one another prior to use and whereof one is a bicarbonate-free, acid solution and the other a bicarbonate-containing, alkaline solution, is characterized in that per liter of the finished solution obtained by combining the two single solutions, the acid single solution contains 7.3 mmole±3% of at least one metabolizable, organic acid and the alkaline single solution 19.1 mmole±3% of alkali bicarbonate and 6.1 mmole±3% of alkali carbonate.

[22] Filed: **Jul. 31, 1992**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Aug. 3, 1991 [DE] Fed. Rep. of Germany 4125819

[51] Int. Cl.⁵ **A61K 33/10**

[52] U.S. Cl. **424/717; 424/715**

[58] Field of Search **424/717, 715**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,489,535	12/1984	Veltman	424/717
4,548,817	10/1985	Filley et al.	424/717
4,604,286	8/1986	Kawajiri	424/717

7 Claims, No Drawings

2 fees
d six
upon
f the
f the
e the
as of



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Urkunde Certificate Certificat

Es wird hiermit bescheinigt, daß für die in der beigefügten Patentschrift beschriebene Erfindung ein europäisches Patent für die in der Patentschrift bezeichneten Vertragsstaaten erteilt worden ist.

It is hereby certified that a European patent has been granted in respect of the invention described in the annexed patent specification for the Contracting States designated in the specification.

Il est certifié qu'un brevet européen a été délivré pour l'invention décrite dans le fascicule de brevet ci-joint, pour les Etats contractants désignés dans le fascicule de brevet.

Europäisches Patent Nr.	European Patent No.	Brevet européen n°
--------------------------------	----------------------------	---------------------------

0526754		
---------	--	--

Patentinhaber	Proprietor of the Patent	Titulaire du brevet
----------------------	---------------------------------	----------------------------

Zander, Rolf, Prof.Dr. Luisenstrasse 17 D-55124 Mainz/DE		
--	--	--

München, den
Munich,
Fait à Munich, le

28.02.96

Ingo Kober

Präsident des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Président de l'Office européen des brevets

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 526 754 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
28.02.1996 Patentblatt 1996/09

(51) Int. Cl.⁶: **A61M 1/14**, A61M 1/28,
A61K 33/10, A61K 31/19

(21) Anmeldenummer: **92111644.8**

(22) Anmeldetag: **09.07.1992**

(54) **Wässrige Lösungen und deren Verwendung**

Aqueous solutions and their use
Solutions aqueuses et ses utilisation

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL PT SE

(30) Priorität: **03.08.1991 DE 4125819**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.02.1993 Patentblatt 1993/06

(73) Patentinhaber: **Zander, Rolf, Prof.Dr.**
D-55124 Mainz (DE)

(72) Erfinder: **Zander, Rolf, Prof.Dr.**
D-55124 Mainz (DE)

(74) Vertreter: **Weber, Dieter, Dr. et al**
D-65051 Wiesbaden (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 150 115 **EP-A- 0 313 546**
EP-A- 0 399 918

EP 0 526 754 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).



Kongeriget Danmark

Patent nr. DK/EP 0526754

Det europæiske patent på den opfindelse, som er angivet i vedlagte oversættelse af europæisk patentskrift, har fået virkning for Danmark. På patentskriftets forside findes oplysning om patenthaver, om dagen for Den Europæiske Patentmyndigheds bekendtgørelse af patentets meddelelse, om dagen for bekendtgørelse af dansk oversættelse af patentskriftet og om den europæiske indleveringsdag, som er dagen, fra hvilken patenttiden løber.

Patentets virkning for Danmark er meddelt i medfør af patentloven, jf. lovbekendtgørelse nr. 587 af 2. juli 1993.

Erhvervsministeriet
Patentdirektoratet

18 mar 1996

Mogens Kring
Direktør



(19) DANMARK



Patentdirektoratet

(10) DK/EP 0526754 T3

(12) Oversættelse af
europæisk patentskrift

(45) Oversættelsen bekendtgjort den: **18 mar 1996**

(51) Int.Cl.⁶ : **A 61 M 1/16** **A 61 K 33/00**
A 61 M 1/28

(80) Dato for Den europæiske Patentmyndigheds
bekendtgørelse om meddelelse af
patentet: **28 feb 1996**

(86) Europæisk ansøgning nr.: **92111644.8**

(86) Europæisk indleveringsdag: **09 jul 1992**

(87) Den europæiske ansøgnings
publiceringsdag: **10 feb 1993**

(30) Prioritet: **03 aug 1991 DE 4125819**

(87) International ansøgning nr.:

(84) Designerede stater: **AT BE CH DE ES FR GB GR**
IT LI NL SE DK PT

(56) Fremdragne publikationer:
EP-A- 0 150 115
EP-A- 0 313 546
EP-A- 0 399 918

(71) Ansøger: **Zander, Rolf, Prof.Dr., Luisenstrasse 17, D-55124 Mainz, DE**

(72) Opfinder: **Zander, Rolf, Prof.Dr., DE**

(74) Fuldmægtig i Danmark: **Internationalt Patent-Bureau, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Taastrup, DK**

(54) **Vandige opløsninger til fremstilling af en dialyse-, substitutions- eller infusionsopløsning**



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ

**ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ**

Αριθμ. **3019230**

Έχοντας υπόψη :

- α) το νόμο 1733/87 "Μεταφορά τεχνολογίας, εφευρέσεις, τεχνολογική καινοτομία και σύσταση Επιτροπής Ατομικής Ενέργειας"
- β) το υπ' αρ. 77/88 Προεδρικό Διάταγμα "Διατάξεις εφαρμογής της Σύμβασης για τη χορήγηση Ευρωπαϊκών Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας που κυρώθηκε με το νόμο 1607/86".
- γ) την αίτηση κατάθεσης της μετάφρασης Ευρωπαϊκού Διπλώματος Ευρεσιτεχνίας που κατέθεσε ο ενδιαφερόμενος στον Ο.Β.Ι. στις **06-03-96** με αριθμό **960400638**.

Πιστοποιούμε

ότι τηρήθηκαν οι όροι κανονικής κατάθεσης της μετάφρασής του και έχει ισχύ στην Ελλάδα το Ευρωπαϊκό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας με τα εξής στοιχεία:

Αριθμός/Ημερομηνία Δημοσίευσης: 526754/28-02-96

Αριθμός/Ημερομηνία Κατάθεσης: 92111644.8/09-07-92

Δικαιούχος: **ZANDER ROLF PROF. DR.**

LUISENSTRASSE 17

D-55124 MAINZ ΓΕΡΜΑΝΙΑ

Τίτλος: "ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΚΑΙ Η ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥΣ."

Συμβ. Πρωτ.: 4125819/03-08-91/DE

Εφευρέτης: ZANDER ROLF PROF. DR.

Το Δίπλωμα αυτό, τα έγγραφα μετάφρασης του οποίου επισυνάπτονται επικυρωμένα, ισχύει μέχρι **10-7-2012**.

Αθήνα 31 Μαΐου 1996

Ο Γενικός Διευθυντής



Δημήτρης Καράλης
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΚΑΡΑΛΗΣ

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ
ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ



EP/9417

Π Ε Ρ Ι Γ Ρ Α Φ Η

Υδατικά διαλύματα και η χρησιμοποίησή τους

Είναι γνωστά περιέχοντα διττανθρακικά ιόντα υγρά διά-
5 λυσης, υποκατάστασης ή έγχυσης για την αιμοδιάλυση ή
την περιτοναϊκή διάλυση, την αιμοδιήθηση ή έγχυση. Τέ-
τοιου είδους περιέχοντα διττανθρακικά ιόντα υγρά δη-
μιουργούν διάφορα φαρμακοτεχνικά προβλήματα, ιδιαιτέ-
10 ρως όταν τέτοια υγρά δεν χρησιμοποιούνται άμεσα μετά
την παρασκευή τους, αλλά πρέπει να αποθηκευθούν σε πε-
ριέκτες διατήρησης.

Διττανθρακικά διαλύματα δεν είναι σταθερά, επειδή
υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος, να εκλυθεί από ένα διτταν-
15 θρακικό διάλυμα CO₂ και έτσι να αλλοιωθεί η σύνθεση
του διαλύματος. Ορισμένες περιεχόμενες ουσίες σε τέ-
τοια υγρά, ιδιαιτέρως γλυκόζη και αμινοξέα, μπορούν να
αποστειρωθούν ή αντίστοιχα διατηρηθούν μόνο σε όξινη
20 τιμή pH στην περιοχή από 5,0 έως 5,5, γιατί σε διαφο-
ρετική περίπτωση παρουσιάζεται μετουσίωση και/ή καφέ
χρωματισμός. Διαλύματα διάλυσης ή έγχυσης όμως πρέπει
να μπορούν να αποστειρωθούν για την δυνατότητα χρησι-
μοποίησής τους. Τέλος θα πρέπει να χορηγούνται σε
ασθενείς διαλύσεως για την αντιρρόπηση απωλειών ασβε-
25 στίου μαζί με το διάλυμα διάλυσης συχνά και ιόντα
ασβεστίου. Αυτά όμως δεν επιτρέπεται να έλθουν σε επα-
φή σε αλκαλική τιμή pH με ιόντα ασβεστίου, τα οποία θα

./.





19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 084 222**

51 Int. Cl.⁶: **A61M 1/14**

A61M 1/28

A61K 33/10

A61K 31/19

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **92111644.8**

86 Fecha de presentación : **09.07.92**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 526 754**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.93**

54 Título: **Soluciones acuosas y su utilización.**

30 Prioridad: **03.08.91 DE 41 25 819**

45 Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.05.96

45 Fecha de la publicación del folleto de patente:
01.05.96

73 Titular/es: **Rolf Zander**
Luisenstrasse 17
D-55124 Mainz, DE

72 Inventor/es: **Zander, Rolf**

74 Agente: **Díez de Rivera y Hoces, Alfonso**

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. INFORMACION TECNOLÓGICA
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

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 (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Son conocidos líquidos de diálisis, sustitución o infusión que contienen un bicarbonato para la hemodiálisis o para la diálisis peritoneal, hemofiltración o infusión. Tales líquidos que contienen un bicarbonato proporcionan diversos problemas galénicos, especialmente cuando tales líquidos no se utilizan inmediatamente después de su preparación, sino que se han de conservar en recipientes de almacenamiento.

Las soluciones de bicarbonato no son estables, ya que siempre existe el peligro de que desde una solución de bicarbonato se desprenda CO_2 y que de esta manera sea modificada la composición de la solución. Determinadas sustancias constituyentes existentes en tales líquidos, especialmente glucosa y aminoácidos, sólo pueden ser esterilizadas o almacenadas a un valor de pH ácido situado en el margen de 5,0 a 5,5, ya que en caso contrario se establecen una desnaturalización y/o una coloración de pardo. Las soluciones de diálisis o infusión tienen que ser esterilizables para poder ser utilizadas. Finalmente, a los pacientes de diálisis se les tienen que aportar frecuentemente iones de calcio con la solución de diálisis para compensar las pérdidas de calcio. No obstante, éstas no se deben reunir con iones de carbonato, que pueden resultar a partir del bicarbonato, a un valor de pH alcalino, ya que de lo contrario se precipitaría el carbonato de calcio insoluble.

Del documento de patente europea EP-A-0.161.471 se conoce un recipiente de dos cámaras para el almacenamiento y la puesta a punto de un líquido de diálisis, sustitución o infusión que contiene un bicarbonato, que se compone de un polímero especial, que separa entre sí las dos cámaras de una manera impermeable a los gases y líquidos. Una de las cámaras contiene una solución de un ácido exenta de bicarbonato y la otra una solución alcalina con un contenido en bicarbonato. Antes del uso se pueden unir entre sí las dos cámaras a fin de mezclar sus contenidos, y a través de un tubo de descarga la solución mezclada se puede aportar a su utilización.

El empleo simultáneo de un carbonato de metal alcalino y un bicarbonato de metal alcalino no se describe en este documento. Más bien, se hace mención expresamente a que se debe utilizar una de las dos sales de metales alcalinos. El recipiente de almacenamiento, previsto para tales líquidos, es costoso de producir, ya que debe de estar garantizado que no se desprenda nada de CO_2 , para que durante el almacenamiento no se modifique la composición de la solución alcalina que contiene un bicarbonato.

Las soluciones acuosas descritas en el documento EP-A-0.161.471 no tienen ninguno de los valores fisiológicos del pH, de la concentración de bicarbonato y de la presión parcial de CO_2 . Lo mismo sucede con las soluciones de diálisis descritas en el documento EP-A-0.277.868. Las soluciones de diálisis utilizadas hasta ahora, especialmente en la diálisis peritoneal ambulante continua, tampoco tienen ninguna composición fisiológica, sino que poseen, por motivos de estabilidad, siempre un valor de pH ácido, tal como en el margen de 5,2 hasta 5,5. Tales soluciones ácidas de diálisis pueden conducir a lesiones del peritoneo, a irritaciones del sistema de defensa del cuerpo y a dolores en la cavidad abdominal.

Del documento DE-A-3.514.346 se conocen líquidos, especialmente para el calibrado de aparatos de análisis de CO_2 , que al contacto con el aire atmosférico no modifican su contenido total en CO_2 , y que contienen determinadas concentraciones de un carbonato de metal alcalino y de un bicarbonato de metal alcalino. Sin embargo, en estas soluciones se trata exclusivamente de obtener un líquido con una presión parcial de CO_2 , que corresponda a la del aire atmosférico, mientras que no se pretende un ajuste de valores fisiológicos del estado (estatus) de ácido y base de este líquido.

El documento EP-A-0.313.546 describe un procedimiento para calibrar un aparato de medición mediante dos soluciones estables en almacenamiento, que se han de reunir inmediatamente antes del calibrado, una de las cuales está libre de bicarbonato y es ácida, y la otra contiene un carbonato y un bicarbonato y es alcalina. Al reunir las soluciones divulgadas en el documento EP-A-0.313.546 no se obtiene, sin embargo, ninguna solución con valores fisiológicos del pH, de la concentración de bicarbonato y de la presión parcial de CO_2 .

Por lo tanto, la misión que constituyó el fundamento del invento consistió en obtener dos soluciones esterilizables separadas, que fueran estables en aire, sin que fueran necesarios dispositivos especiales para impedir una salida o entrada por difusión de dióxido de carbono, y en cuya reunión resulte una solución acuosa, utilizable como solución de diálisis, sustitución o infusión, con valores fisiológicos del pH, de la concentración de bicarbonato y de la presión parcial de CO_2 , así como que contenga aniones metabolizables de por lo menos un ácido orgánico.

El problema planteado por esta misión es resuelto conforme al invento con dos soluciones acuosas

Brevet Européen
European Patent
Europäisches Patent

Numéro
Number
Nummer 0526754

Titre
Title
Titel "SOLUÇÕES AQUOSAS E SUA UTILIZAÇÃO"

Titulaire
Owner
Inhaber PROF. DR. ROLF ZANDER

Date du dépôt de la traduction
Translation Filing date
Anmeldetag der Übersetzung 28 de Fevereiro de 1996

D E S C R I Ç Ã O

"SOLUÇÕES AQUOSAS E SUA UTILIZAÇÃO"

São conhecidos líquidos para diálise, substituição ou infusão, contendo bicarbonato, para a hemodiálise ou diálise peritoneal, hemofiltração ou infusão. Estes líquidos contendo bicarbonato originam diversos problemas galénicos, especialmente se estes líquidos não forem utilizados imediatamente após a sua preparação, mas tiverem antes que ser conservados em recipientes de armazenagem.

As soluções de bicarbonato não são estáveis, visto que há sempre o risco de que se liberte CO_2 de uma solução de bicarbonato e, conseqüentemente, se altere a composição da solução. Determinados constituintes destes líquidos, especialmente a glucose e aminoácidos, apenas podem ser esterilizados ou armazenados com valores ácidos do pH, na gama de 5,0 a 5,5, visto que noutras condições se dá uma desnaturação e/ou uma coloração castanha. As soluções para diálise ou infusão, porém, para que sejam utilizáveis têm que ser esterilizáveis. Finalmente, têm que se administrar frequentemente iões de cálcio aos pacientes dialisados, com as soluções de diálise, para a compensação das perdas de cálcio. Aqueles iões, porém, não podem estar presentes, a pH alcalinos, conjuntamente com iões carbonato, que se podem formar a partir do bicarbonato, visto que nessas condições pode precipitar o carbonato de cálcio insolúvel.

Da Descrição EP-A-0 161 471 é conhecido um recipiente de duas câmaras para a armazenagem e preparação de um líquido para diálise, substituição ou infusão, contendo bicarbonato, o qual consiste num polímero especial que separa as duas