

Int. Cl.: A61K



PATENTE DE INVENCION
Ref. Case B-2512 SF.

420896

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SOLUCIONES ACUOSAS INYECTABLES.

=====

Solicitante: CYBERSOL, INC.; entidad norteamericana, residente en 110 West Seventh Street, Suite 1010, Fort Worth, Texas 76102, EE. UU. de A.

=====

Este invento se refiere a un nuevo método de preparar una composición terapéutica. Según otro aspecto este invento se refiere a un nuevo método de controlar el pH y la osmolalidad de una solución terapéutica que contiene iones bicarbonato. Según -



otro aspecto adicional, este invento se refiere a un nuevo medio de contener una solución terapéutica de ión bicarbonato que mantiene la solución terapéutica a un pH y una osmolaridad constantes.

5 Después que un ser humano padece una herida accidental ó una herida por una operación quirúrgica, se produce una reducción en la concentración de hemoglobina, una elevación en el régimen de sedimentación de eritrocitos de la sangre periférica, y una pérdida de glóbulos rojos del volumen
10 efectivo de la sangre. Estas circunstancias dan lugar al estado conocido como anemia. Asimismo, inmediatamente después de la herida, la cantidad de glóbulos blancos suele ser elevada y se reduce la cantidad de trombocitos, dando lugar a mecanismos pancíticos.

15 La administración de sangre pura resulta útil para rectificar los cambios pancíticos. No obstante, la mayoría de los cirujanos no pueden mantener cantidades adecuadas de hemoglobina total, glóbulos rojos y trombocitos periféricos mediante el empleo de sangre pura, aún cuando se administren
20 cantidades en exceso a la pérdida por la hemorragia. Además, se sabe que la recogida y almacenamiento de sangre pura produce generalmente una solución acuosa ácida hiperosmolar como resultado de los cambios en los glóbulos rojos y del agua de la sangre durante la extracción y el almacenamiento. Otros
25 inconvenientes del empleo de sangre pura comprenden su costo y el hecho de que puede producir respuestas inmunohematológicas indeseables en el recipiente.

30 El cirujano y el anestesista han tenido tradicionalmente a su disposición otras cuatro elecciones en lugar de la infusión de sangre pura, para corregir las anomalías



des descritas. Las otras cuatro elecciones comprenden la administración de: (1) plasma, (2) eritrocitos separados (compactos), (3) soluciones acuosas sintéticas, ó (4) soluciones acuosas sintéticas conteniendo proteína sintética. El plasma tiene algunas de las desventajas de la sangre pura. Los eritrocitos separados, además de ser costosos tienen el inconveniente de la reducción de la vida fundional y estructural después de la reinfusión.

En los últimos años, se han utilizado soluciones acuosas sintéticas con ó sin proteínas para mantener el volumen de sangre circulatoria y para mantener la presión de la sangre. Esto se consigue reemplazando ó intentando reemplazar aquella agua extracelular que se pierde para la formación de orina, en la herida, en el aire respirado, y a través de la piel y, además, proporcionando una cantidad suficiente que compense el aumento en la capacitancia del volumen de la sangre secundaria a los agentes anestésicos. Las primeras soluciones acuosas sintéticas desarrolladas con anterioridad a este invento enfatizaban el contenido iónico, particularmente el cloruro sódico, sin prestar gran consideración a otras exigencias fisiológicas. No obstante, con el empleo de dichos compuestos no se conseguía un volumen efectivo de la sangre y la conservación de agua extracelular sin una administración y retención excesivas de agua. Estos excesos contribuyen a muchas vejaciones que prolongan el tiempo de recuperación del paciente. Dichas vejaciones comprenden retención de agua gastrointestinal con hiptonia, problemas respiratorios y otros problemas pulmonares, aberraciones en los volúmenes de orina, debilitación muscular y, a veces, desorientación cerebral.



5 Algunas de estas soluciones acuosas utilizadas tra-
dicionalmente comprenden agua U.S.P. esteril para inyección,
soluciones salinas normales, dextrosa (5 %) en solución sali-
na ó agua, y soluciones que contienen los llamados precurso-
res del bicarbonato como el de Ringer. Estos últimos tipos -
de soluciones contienen materias de las que se dice que son
precursores de bicarbonato porque tienen como finalidad des-
prender iones sodio al administrarse en la corriente sangui-
nea.

10 Recientemente se ha desarrollado una solución acuo-
sa sintética que resuelve muchas de las deficiencias de las
soluciones de la tecnología anterior y su uso reduce las ve-
jaciones descritas que prolongan el tiempo de recuperación -
del paciente. Esta solución terapéutica mejorada se describe
15 en la patente Estadounidense 3.676.553 y su eficacia depende
del mantenimiento de la presión osmolal apropiada, pH adecua-
do y contenido iónico correcto. Como la presión osmolal y el
pH de una solución acuosa sintética inyectada en la corrien-
te sanguínea dependen del número total de partículas solu-
20 bles activas que se mueven con velocidades variables en la -
solución, la selección de solutos para las soluciones acuo-
sas sintéticas nuevas, descritas anteriormente, se consiguió
utilizando los solutos hidratados de movimiento mas rápido -
con coeficientes de actividad óptimos, pero que fueran aún -
25 así compatibles con aguas fisiológicas como el agua extrace-
lular y el agua intracelular. Esta nueva composición terapeú-
tica utiliza sodio como su catión primario puesto que se re-
conoce el sodio como el catión con actividad primaria en el
agua extracelular. La nueva composición utiliza cloruro como
30 anión principal, puesto que el cloruro es el anión principal



5 en el agua extracelular. El cloruro mejora la retención de -
potasio intracelular, que es el catión guía del agua intrace-
lular. Además, la composición terapéutica descrita anterior-
mente, contiene potasio en cantidades preferiblemente igua-
les a su promedio de concentración en el agua extracelular -
incluyendo el agua de la masa de glóbulos rojos circulatorios. El ión bicarbonato libre se utiliza en esta nueva com-
posición terapéutica porque el bicarbonato libre es un solu-
to esencial tanto en el agua extracelular como en el agua in-
10 tracelular y hace que el potasio se desplace en las células. La nueva composición terapéutica puede contener otros iones, por ejemplo, magnesio (Mg^{++}) y/o (Ca^{++}) como el catión del - soluto menor principal y fosfato ($HEPO_4^-$) y/o sulfato (SO_4^-) como anión de la solución menor principal.

15 Así, el ión bicarbonato que se encuentra presente en la nueva composición terapéutica descrita no es el precu- sor de bicarbonato clásico como es el lactato de sodio, sino que es un ión bicarbonato puro. La evidencia demuestra que - la ionización in vitro de lactato sódico que se utiliza en -
20 las soluciones acuosas sintéticas como la de Ringer, rara - vez excede del 70 % aproximadamente. Además, para conseguir la finalidad fisiológica de hacer que el potasio se despla- ce en las células, el bicarbonato que se encuentra presente en las soluciones acuosas sintéticas debe adoptar la forma -
25 de ión bicarbonato y no la forma de sus precursores tradicio- nales. Así, los requisitos fisiológicos y fisiológicos del bicarbonato en la solución se satisfacen por soluto de bicar- bonato puro solamente. Según se cita en la patente menciona- da anteriormente, cuando la nueva composición terapéutica se
30 utiliza por vía parenteral, en caso de herida de accidente ó



de operación quirúrgica, la concentración de los solutos descritos se ajusta de forma que la solución tenga una osmolalidad de aproximadamente 300 miliosmoles por litro (mosm/L) y un pH de aproximadamente 7 a 7,6, preferiblemente de 7,2 a aproximadamente. Además, la osmolalidad y el pH de la nueva solución descrita se pueden ajustar para otros fines. Por ejemplo, se pueden utilizar soluciones que tengan una osmolalidad inferior a aproximadamente 290 para moverse en las células; así, dichas soluciones son útiles en el tratamiento de golpes de calor ó aquellas situaciones que dan lugar a una transpiración excesiva. Además, las soluciones que tienen una osmolalidad superior a 310 aproximadamente, se pueden utilizar para extraer agua de las células. Por consiguiente, dichas soluciones son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de sobredosis de barbitúricos ó en cualquier situación que dé por resultado una acumulación extraordinaria de agua dentro de las células. En general, la composición terapéutica perfeccionada descrita comprende un medio acuoso que contiene del orden de aproximadamente 75 a 150 milimoles de Na^+ , aproximadamente de 5 a 50 milimoles de K^+ , aproximadamente de 5 a 50 milimoles de HCO_3^- , aproximadamente de 75 a 150 milimoles de Cl^- y contiene, preferiblemente, de 1 a 30 milimoles, aproximadamente, de Mg^{++} y/ó Ca^{++} y aproximadamente de 1 a 30 milimoles de $\text{HPO}_4^{==}$ y/ó $\text{SO}_4^{==}$. La solución puede tener un pH variado y una osmolalidad del orden de aproximadamente 170 a 460, dependiendo de su uso.

Se debe tener gran cuidado cuando se manufactura esta nueva composición, especialmente a la vista del hecho de que es relativamente difícil mantener una concentración deseada de ión bicarbonato puro en solución debido a su sen-



sibilidad a los cambios ambientales. De un modo mas específico, el ión bicarbonato en solución está en constante equilibrio con el agua y el CO_2 , y los cambios ligeros de temperatura y presión durante la fabricación y almacenamiento de la solución pueden dar por resultado un desplazamiento indeseable en el equilibrio y una pérdida del ión bicarbonato puro de la solución.

5

Por consiguiente, un objeto de este invento es proporcionar un nuevo procedimiento para la elaboración de una composición terapéutica acuosa que contiene ión bicarbonato puro.

10

Otro objeto de este invento es proporcionar un nuevo procedimiento para estabilizar una composición terapéutica acuosa que contiene soluto de bicarbonato puro.

15

Otro objeto adicional de este invento es proporcionar un nuevo recipiente para contener una solución terapéutica acuosa que comprende una cantidad regulada de ión bicarbonato.

20

Según una modalidad de este invento, un método de controlar la osmolalidad y el pH de una composición terapéutica acuosa que contiene una cantidad conocida de ión bicarbonato, se obtiene manteniendo una atmósfera gaseosa sobre la citada solución, cuya atmósfera gaseosa contiene dióxido de carbono en cantidad suficiente para evitar la pérdida de ión bicarbonato de la solución. La atmósfera gaseosa contiene preferiblemente dióxido de carbono y por lo menos otro gas inerte, estando presente el dióxido de carbono en cantidad suficiente para igualar prácticamente la presión parcial del dióxido de carbono producido por el equilibrio dentro de dicha solución a la temperatura de la misma.

25

30



De un modo mas específico, una modalidad de este -
invento comprende un método de mantener el pH de una composi-
ción terapéutica dentro del orden de 6 a 8,5 aproximadamente,
cuya composición comprende un medio acuoso que contiene apro-
ximadamente de 75 a 150 milimoles de Na^+ , aproximadamente de
5 a 50 milimoles de K^+ , aproximadamente de 5 a 50 milimoles
de HCO_3^- , aproximadamente de 75 a 150 milimoles de Cl^- , has-
ta unos 30 milimoles de Mg^{++} y/ó Ca^{++} y hasta unos 30 milimo-
les de HPO_4^- y/ó SO_4^- , y que tiene una osmolalidad del orden
de 170 a 460 aproximadamente, manteniendo una atmósfera pro-
tectora gaseosa sobre la solución que comprende una mezcla -
de dióxido de carbono y otro gas ó gases inertes, encontrán-
dose presente el dióxido de carbono en la mezcla gaseosa en
cantidad suficiente para mantener un pH en la solución del -
orden de 6 a 8,5 aproximadamente, a una temperatura del or-
den de 25° a unos 50°C aproximadamente.

Según otra modalidad de este invento, se proporcio-
na un nuevo procedimiento para la elaboración de una composi-
ción terapéutica acuosa que contiene una cantidad predetermi-
nada de soluto de ión bicarbonato, que incluye inicialmente
el emplear un volumen de agua esteril y disolver después sa-
les hidrosolubles que contengan iones comprendiendo bicarbo-
nato en la solución, y después proteger la solución resultan-
te con una mezcla de dióxido de carbono y gas inerte, por e-
jemplo nitrógeno, donde el dióxido de carbono se encuentra -
presente en la mezcla gaseosa en la cantidad necesaria para
proporcionar una presión parcial en el líquido que sea prác-
ticamente igual a la presión parcial que se produce por equi-
librio en la solución, a la temperatura de la solución, y -
después agitar la solución para asegurar la disolución com-



5 pleta de todas las sales hidrosolubles en la misma. La solu-
ción estabilizada se distribuye entonces en recipientes, e-
xentos de pirógenos, que previamente se han inundado con la
mezcla gaseosa descrita anteriormente y después se tapan con
la mezcla gaseosa descrita y se sellan. La solución estabili-
zada, mientras está protegida por la mezcla gaseosa descrita,
se puede esterilizar empleando técnicas tradicionales. Según
una modalidad de preferencia de este invento, la solución -
se filtra haciéndola pasar a través de filtros de membrana -
10 que contienen poros de un tamaño generalmente inferior a una
micra de diámetro antes de distribuirse en los recipientes e
xentos de pirógenos.

 Según otra modalidad de este invento, se proporcio-
na un nuevo dispositivo recipiente para transporte y distri-
bución, empleado para una composición terapéutica acuosa que
15 contiene iones bicarbonato y que comprende un recipiente con
la solución en fase líquida y la mezcla gaseosa descrita co-
mo atmósfera protectora en fase gaseosa estanca en su inte-
rior.

20 La composición terapéutica preparada según este in-
vento se puede administrar por vía oral, pero es preferible
su administración por vía parenteral. La composición terapeú-
tica elaborada según este invento es preferiblemente equios-
molar con respecto al promedio de osmolalidad del agua extra-
25 celular (ECW) y tiene por objeto reducir al mínimo los movi-
mientos del agua en las células fijas después de un trauma -
por operación quirúrgica, anestesia ó trauma accidental. Ade-
más, la solución paranteral preferible disminuye la pérdida
de decrementos funcionales en todos los sistemas corporales,
30 particularmente los fluidos del corazón y circulatorios, pul



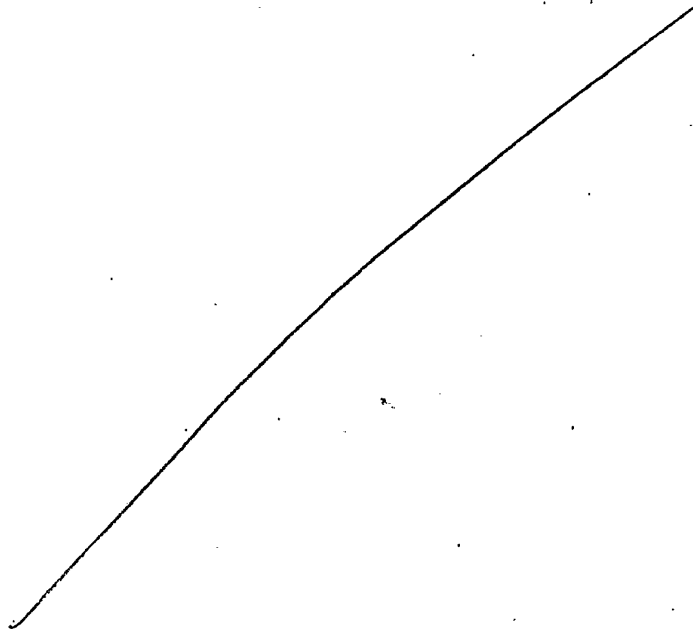
mones, riñones, tracto gastrointestinal y cerebro. La composición terapéutica elaborada según este invento contiene sodio (Na^+) y potasio (K^+) como los solutos catiónicos mayores principales y bicarbonato puro (HCO_3^-) y cloruro (Cl^-) como los solutos aniónicos primarios. Además, otros solutos como es el magnesio (Mg^{++}) y/o calcio (Ca^{++}), fosfato (HPO_4^-) y/o sulfato (SO_4^-) e IOA (aniones orgánicos impermeables) pueden estar presentes en la composición terapéutica, todo ello según las enseñanzas de la patente Estadounidense 3.676.553, - que se incorpora en la presente a título de referencia. Además, la solución terapéutica preparada según este invento - puede tener una osmolalidad del orden de 170 a 460 aproximadamente, preferiblemente del orden de 260 a 340, mejor aún - de 290 a 310, y con mayor preferencia de 300 aproximadamente. Se observará que el término "osmolalidad" según se emplea en el alcance de este invento, significa el número específico - de milimoles disueltas en un litro de agua. La osmolalidad - se puede medir directamente con un osmómetro tradicional como el fabricado por Advanced Instruments Inc. de Newton Highlands, Massachusetts. En general, las soluciones preparadas según este invento tienen una osmolalidad medida del orden - de aproximadamente 170 a 460, a 37°C . El osmómetro es básicamente un aparato de depresión del punto de congelación que - utiliza una solución normal de referencia. Las soluciones acuosas normales de NaCl se pueden componer de una forma clásica. Por ejemplo una solución de NaCl de 300 milimoles, teórica, normal, consiste en 150 milimoles por litro de NaCl. - Otra norma que se puede utilizar para medir la osmolalidad - es el plasma normal de sangre humana que tiene una osmolalidad de 298 miliosmoles por litro a 37°C .



Además, el pH de la solución terapéutica preparada según este invento puede ser del orden de aproximadamente - 6,0 a 8,5, preferiblemente del orden de 7,0 a 8,0, mejor aún del orden de 7,0 a 7,6.

5

La composición terapéutica manufacturada y envasada según este invento, puede contener cantidades variables - de los solutos catiónicos y aniónicos principales y menores y, por lo tanto, una amplia gama de osmolalidades y pH, pero aún a dichas concentraciones puede mantenerse estable. En ge
10 neral, la concentración de los iones en la composición terapéutica elaborada según el invento, puede ser según se expone en la Tabla I dada a continuación:



T A B L A I

Ión	Concentración (milimoles/litro)			
	Mínimo	Máximo	Preferible	De mayor preferencia
Sodio (Na ⁺)	75	150	85 - 140	128
Potasio (K ⁺)	5	50	10 - 40	17
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	5	50	10 - 40	25
Cloruro (Cl ⁻)	75	150	85 - 130	120
Magnesio (Mg ⁺⁺)	0	30	2 - 20	5
Calcio (Ca ⁺⁺)				
Fosfato (HPO ₄ ⁼)	0	30	2 - 20	5
Sulfato (SO ₄ ⁼)				



020

T A B L A I

<u>Ión</u>	<u>Concentración (milimol)</u>		
	<u>Mínimo</u>	<u>Máximo</u>	<u>Pre:</u>
Sodio (Na^+)	75	150	85
Potasio (K^+)	5	50	10
Bicarbonato (HCO_3^-)	5	50	10
Cloruro (Cl^-)	75	150	85
Magnesio (Mg^{++})	0	30	2
Calcio (Ca^{++})			
Fosfato ($\text{HPO}_4^{=}$)	0	30	2
Sulfato ($\text{SO}_4^{=}$)			



(milimoles/litro)

<u>Preferible</u>	<u>De mayor preferencia</u>
85 - 140	128
10 - 40	17
10 - 40	25
85 - 130	120
2 - 20	5
2 - 20	5



Este invento se comprenderá con facilidad estudiando el dibujo que comprende un diagrama esquemático que representa un procedimiento preferible para la elaboración de la composición terapéutica según este invento.

5 Refiriéndonos ahora al dibujo, se ilustra en el mismo un proceso de reacción de tipo discontinuo típico para producir una composición terapéutica según este invento. No obstante, se observará que el procedimiento del invento puede ponerse en práctica como un proceso de elaboración continua, si así se desea; a pesar de todo se describirá en sus
10 detalles tomando como ejemplo un proceso discontinuo.

Refiriéndonos ahora al dibujo en detalle, se obtiene inicialmente un volumen predeterminado de agua U.S.P. De preferencia se añade agua destilada a un reactor discontinuo de cierre a presión y esterilizado para eliminar los contaminantes pirógenos del mismo. Un ciclo apropiado de esterilización comprende calentar el agua destilada a una temperatura de 121°C durante un período de por lo menos una hora. Se puede emplear cualquier otro ciclo de calentamiento que sea apropiado para eliminar los contaminantes pirógenos del agua. Un
15 reactor discontinuo apropiado comprende un reactor de cierre hermético a presión, equipado con un mecanismo agitador interno y medios apropiados para calentar su interior, como puede ser una chaqueta de vapor.

25 Después de la fase de esterilización, el agua exenta de pirógenos resultante se enfría a una temperatura del orden de aproximadamente 25 a 50°C, mas preferiblemente del orden de unos 25 a unos 40°C.

Después que se ha enfriado el agua, se pueden añadir cantidades predeterminadas de sales al interior del reac
30



tor, para producir una solución de una osmolalidad deseada. Se pueden utilizar sales hidrosolubles conocidas que contengan iones deseables para la composición terapéutica. Como ejemplos de dichas sales citamos: NaCl, KCl, NaHCO_3 , KHCO_3 , MgCl_2 , Na_2SO_4 , Na_2HPO_4 , CaCl_2 , MgSO_4 , y K_2HPO_4 . Además, si se desea, se puede añadir un agente de quelación por ejemplo, edetato disódico [etilendinitrilo tetraacetato disódico] en este punto. El agente de quelación servirá para secuestrar cualquier cantidad imperceptible de iones metálicos, por ejemplo, de estaño, zinc y aluminio, y evitar la formación de hidróxidos y precipitación de los mismos. Las soluciones típicas producidas según este invento se elaboran añadiendo cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato de magnesio, edetato disódico y bicarbonato sódico al agua esteril. Se observará que es preferible añadir el bicarbonato sódico al agua después de haberse disuelto las demás sales en la misma. En esencia, es preferible añadir el bicarbonato sódico a la solución que contiene las otras sales disueltas de forma que el agua tenga iones múltiples en solución. Esta secuencia de adición produce el efecto de evitar cualquier reacción indeseable entre las sales de magnesio, por ejemplo los iones cloruro y bicarbonato de magnesio que pueden formar un precipitado resultante de carbonato de magnesio, por ejemplo.

Después de añadir la sal al agua, la solución se protege entonces (fase 3 en el dibujo) con una atmósfera de gas inerte de dióxido de carbono, preferiblemente a una atmósfera de presión. Después se agita completamente (fase 4 del dibujo) para tener la seguridad de conseguir una disolución completa de todas las sales en el agua esteril.

La atmósfera protectora gaseosa contiene dióxido



5 de carbono suficiente para evitar la pérdida de dióxido de -
carbono de la solución que se produce normalmente por las -
condiciones de equilibrio del bicarbonato en solución. En e-
sencia, el dióxido de carbono está presente en la mezcla ga-
seosa en una cantidad que proporciona una presión parcial en
el líquido que es prácticamente igual a la presión parcial -
que se produce por el equilibrio de bicarbonato en la solu-
ción a la temperatura de mezcla.

10 De un modo mas específico, el dióxido de carbono -
está presente en la atmósfera protectora gaseosa en cantidad
suficiente para mantener un pH de la solución del orden de a
proximadamente 6 a 8,5, a una temperatura del orden de apro-
ximadamente 25 a 50°C (la temperatura de la solución). Según
se ha indicado anteriormente, la solución terapéutica del in-
15 vento puede contener ión bicarbonato en la cantidad del or-
den de 5 a 50 milimoles por litro. Por consiguiente, son ne-
cesarias aproximadamente de 0,0007 a 0,92 atmósferas de di-
óxido de carbono para mantener un pH de la solución del or-
den de aproximadamente 6 a 8,5. La cantidad de dióxido de -
20 carbono en la atmósfera protectora gaseosa puede derivarse -
por simples cálculos fisicoquímicos.

El componente gaseoso restante en la atmósfera ga-
seosa protectora, puede comprender cualquier gas inerte que
no sea perjudicial para la solución. Por "no perjudicial pa-
25 ra la solución" se entiende que el gas no reaccione con la -
solución y que no cambie la osmolalidad ni el pH de la misma
cuando se pone en contacto con dicha solución en cualquier -
cantidad.

30 Los gases apropiados comprenden nitrógeno, argón,
helio y otros similares. Debido a su aceptabilidad farmacéu-



tica y su disponibilidad, el nitrógeno es en general preferible como componente que se utiliza mezclado con dióxido de carbono en la atmósfera gaseosa protectora.

Además, cuando se utiliza según este invento para definir la cantidad relativa de dióxido de carbono que se encuentra presente en la atmósfera protectora gaseosa, el término "presión parcial que es prácticamente igual a la presión parcial que se produce por equilibrio en la solución terapéutica" se entiende por la presión parcial de dióxido de carbono que se desea finalmente después de que se ha formado la solución y se ha aplicado a la misma la atmósfera protectora gaseosa de dióxido de carbono.

En esencia, la presión parcial del dióxido de carbono en la atmósfera protectora puede ajustarse para estabilizar el pH inicial de la solución ó para contribuir realmente al pH final de la solución. Por ejemplo, en este último caso, se puede formar inicialmente una solución que tenga un pH mas elevado que el que se desea finalmente y el dióxido de carbono en la atmósfera protectora gaseosa puede estar presente en las cantidades necesarias para actuar realmente reduciendo el pH por debajo del formado inicialmente. En cualquiera de los casos, el dióxido de carbono en la atmósfera protectora gaseosa sirve para estabilizar la ruptura del equilibrio normal del bicarbonato en solución al pH final deseado.

Como ejemplos de varias cantidades de dióxido de carbono que pueden utilizarse en la atmósfera protectora, según el invento, con una solución preferible que contiene una osmolalidad de aproximadamente 300, como se expone a continuación en la Tabla II, se presentan los datos de la Tabla III.



T A B L A II

Solución terapéutica que tiene una osmolalidad de 300

	<u>Ión de soluto</u>	<u>Concentración (milimoles por litro)</u>
5	Na ⁺	131
	K ⁺	14
	Mg ⁺⁺	5
	HCO ⁻	18
	Cl ⁻³	127
10	SO ₄ ⁼	5

T A B L A III

	<u>pH</u>	<u>Moles de CO₂</u>	<u>Presión parcial del CO₂ en la atmósfera protectora (Atmósferas).</u>
15	6,0	0,011.	0,329
	6,1	0,00994	0,299
	6,2	0,00891	0,274
20	6,3	0,00789	0,237
	6,4	0,00687	0,207
	6,5	0,00594	0,179
	6,6	0,00505	0,152
	6,7	0,00427	0,128
25	6,8	0,00356	0,107
	6,9	0,00295	0,0887
	7,0	0,00242	0,0728
	7,1	0,00198	0,0596
	7,2	0,00161	0,0484
30	7,3	0,00130	0,0393



	pH	Moles de CO ₂	Presión parcial del CO ₂ en la atmósfera protectora (Atmósferas).
	7,4	0,00105	0,0315
	7,5	0,000845	0,0254
5	7,6	0,000677	0,0204
	7,7	0,000541	0,0163
	7,8	0,000433	0,0130
	7,9	0,000345	0,0104
	8,0	0,000275	0,00829
10	8,1	0,000219	0,00661
	8,2	0,000174	0,00526
	8,3	0,000140	0,00420
	8,4	0,000111	0,00334
15	8,5	0,000088	0,00266

Según se ha indicado anteriormente, la cantidad relativa de dióxido de carbono en la atmósfera gaseosa protectora puede determinarse por cálculos simples fisicoquímicos. No obstante, como guía general, se presenta la Tabla IV para ilustrar las cantidades diversas preferibles de dióxido de carbono en la atmósfera protectora gaseosa que se pueden utilizar con 5 a 50 milimoles de bicarbonato a un pH de 6 a 8,5 y a una temperatura del orden de aproximadamente 25°C a 50°C para las composiciones elaboradas según este invento.

T A B L A IV

CO₂ necesario para estabilizar la solución



Moles de bicarbonato añadidos a la solución	Parte I			
	pH 6,0		pH 6,5	
	Moles (Atmósferas)	Presión	Moles (Atmósferas)	Presión
0,005	0,00304	0,0918	0,00165	0,0498
0,010	0,00688	0,183	0,00330	0,0993
0,015	0,00914	0,275	0,00494	0,149
0,020	0,0122	0,367	0,0066	0,199
0,025	0,01520	0,470	0,00825	0,249
0,030	0,01824	0,550	0,0099	0,298
0,035	0,02130	0,639	0,0115	0,348
0,040	0,02425	0,729	0,0132	0,397
0,045	0,02740	0,825	0,0148	0,448
0,050	0,0304	0,918	0,0165	0,498

	pH 7,0		pH 7,2	
	Moles (Atmósferas)	Presión	Moles (Atmósferas)	Presión
		0,000674	0,0203	0,000446
	0,001344	0,0405	0,000893	0,0268
	0,00202	0,0609	0,00134	0,0404
	0,00269	0,0810	0,00179	0,0438
	0,00337	0,1013	0,00223	0,0672
	0,00404	0,122	0,00267	0,0804
	0,00471	0,142	0,00313	0,0942
	0,00538	0,162	0,00357	0,1075
	0,00607	0,183	0,00402	0,121
	0,00673	0,203	0,00464	0,140

T A B L A IV

Moles de bicarbonato añadidos a la solución	CO ₂ necesario para estabi.				Moles
	pH 6,0		Parte I pH 6,5		
	Moles	Presión (Atmósferas)	Moles	Presión (Atmósferas)	
0,005	0,00304	0,0918	0,00165	0,0498	0,0006
0,010	0,00688	0,183	0,00330	0,0993	0,00134
0,015	0,00914	0,275	0,00494	0,149	0,00202
0,020	0,0122	0,367	0,0066	0,199	0,00269
0,025	0,01520	0,470	0,00825	0,249	0,00337
0,030	0,01824	0,550	0,0099	0,298	0,00404
0,035	0,02130	0,639	0,0115	0,348	0,00471
0,040	0,02425	0,729	0,0132	0,397	0,00538
0,045	0,02740	0,825	0,0148	0,448	0,00607
0,050	0,0304	0,918	0,0165	0,498	0,00673

-19- Bis



para estabilizar la solución

n ras)	pH 7,0		pH 7,2	
	Moles	Presión (Atmósferas)	Moles	Presión (Atmósferas)
8	0,000674	0,0203	0,000446	0,0134
3	0,001344	0,0405	0,000893	0,0268
	0,00202	0,0609	0,00134	0,0404
	0,00269	0,0810	0,00179	0,0438
	0,00337	0,1013	0,00223	0,0672
	0,00404	0,122	0,00267	0,0804
	0,00471	0,142	0,00313	0,0942
	0,00538	0,162	0,00357	0,1075
	0,00607	0,183	0,00402	0,121
	0,00673	0,203	0,00464	0,140

-20-
T A B L A IV

CO₂ necesario para estabilizar la solución

Moles de bicarbonato añadidos a la solución	Parte II					
	pH 7,6		pH 8,0		pH 8,5	
	Moles (Atmósferas)	Presión	Moles (Atmósferas)	Presión	Moles (Atmósferas)	Presión
0,005	0,000188	0,00566	0,000076	0,00229	0,0000245	0,00074
0,010	0,000376	0,0103	0,000153	0,00462	0,000049	0,00148
0,015	0,000564	0,0170	0,00023	0,00683	0,000074	0,00220
0,020	0,000754	0,0227	0,000307	0,00924	0,000098	0,00296
0,025	0,000939	0,0283	0,000382	0,0115	0,000112	0,00336
0,030	0,001103	0,0339	0,000458	0,0138	0,000147	0,00442
0,035	0,00132	0,0398	0,000536	0,0161	0,000172	0,00518
0,040	0,00150	0,0453	0,000611	0,0184	0,000196	0,00591
0,045	0,00169	0,0510	0,00069	0,0208	0,00022	0,0066
0,050	0,00196	0,0569	0,000794	0,0239	0,000253	0,0077



-20-

T A B L A IV

<u>Moles de bicarbonato añadidos a la solución</u>	<u>CO₂ necesario para estabilizar</u>				
	<u>Parte II</u>				
	<u>pH 7,6</u>		<u>pH 8,0</u>		
	<u>Presión</u>		<u>Presión</u>		
	<u>Moles</u>	<u>(Atmósferas)</u>	<u>Moles</u>	<u>(Atmósferas)</u>	<u>Moles</u>
0,005	0,000188	0,00566	0,000076	0,00229	0,000024
0,010	0,000376	0,0103	0,000153	0,00462	0,000048
0,015	0,000564	0,0170	0,00023	0,00683	0,000072
0,020	0,000754	0,0227	0,000307	0,00924	0,000096
0,025	0,000939	0,0283	0,000382	0,0115	0,000112
0,030	0,00103	0,0339	0,000458	0,0138	0,000144
0,035	0,00132	0,0398	0,000536	0,0161	0,000176
0,040	0,00150	0,0453	0,000611	0,0184	0,000192
0,045	0,00169	0,0510	0,00069	0,0208	0,000224
0,050	0,00196	0,0589	0,000794	0,0239	0,000256

estabilizar la solución

pH 8,5

Presión

Moles: (Atmósferas)

0,0000245 0,00074

0,000049 0,00148

0,000074 0,00220

0,000098 0,00296

0,000112 0,00336

0,000147 0,00442

0,000172 0,00518

0,000196 0,00591

0,00022 0,0066

0,000253 0,0077





Así, según se observará, se pueden mezclar soluciones terapéuticas de diversas osmolalidades y pH según este invento, bajo atmósferas protectoras que contengan cantidades correspondientes de CO_2 que son prácticamente iguales a la presión parcial que se produciría por equilibrio del bicarbonato en cada una de las soluciones, a una temperatura de 25 a 50°C.

Refiriéndonos de nuevo al dibujo, la solución se agita suficientemente para asegurar la disolución de las sales durante un período de tiempo suficiente para tener la seguridad de que se forme la solución según este invento. Se observará que la agitación expone inherentemente gran parte de la superficie del líquido a la atmósfera en el interior del reactor y normalmente aceleraría la descomposición indeseable del bicarbonato en la solución. No obstante, la atmósfera protectora de CO_2 (gas inerte utilizado como atmósfera dentro del reactor agitado) estabilizará la descomposición de equilibrio del bicarbonato en la solución. Se observará que, en algunos casos en que no se añade a la solución un agente de quelación como es el adetato disódico; y se desea liberar a la solución de cualquier traza de iones metálicos indeseables, como son los iones estaño, zinc y aluminio, la solución deberá calentarse ó mantenerse a una temperatura de aproximadamente 40°C después de mezclarse en la fase 4, para hacer que los hidróxidos metálicos indeseables se precipiten de la misma. El precipitado se eliminará en la fase de filtración indicada esquemáticamente como fase 5 en el dibujo.

Después de la fase de agitación, es preferible comprobar el pH de la solución agitada. Se pueden realizar pequeños ajustes de pH en este momento con ácidos ó bases cono



cidos, v.g., HCl, NaOH, etc, cuyas reacciones con la solución no producirán solutos de iones diferentes a los solutos descritos anteriormente que pueden estar presentes en la solución.

5 Después que la solución se ha formado en la fase de mezcla, se filtra para eliminar cualquier bacteria, hongos u otros contaminantes particulados de la misma. La solución se pasa a través de un filtro que contiene poros de un diámetro generalmente inferior a una micra. Se observará que
10 las bacterias tienen un tamaño comprendido entre una y dos micras y que la fase de filtración eliminaría cualquier bacteria de la solución si se hallará presente. La solución se puede pasar a través de una ó mas membranas filtrantes en serie, si así se desea. En general, un sistema de filtración -
15 apropiado comprende un par de filtros de membrana en serie. Los filtros de membrana apropiados comprenden los filtros de membrana cerámicos fabricados por Millipore Corporation, Bedford, Massachusetts. Estas membranas tienen una porosidad de 0,22 micras.

20 La solución filtrada se introduce entonces en un depósito de contención apropiado (representado como fase 6 en el dibujo). De nuevo, es preferible en general mantener -
25 la atmósfera protectora de gas inerte de dióxido de carbono sobre la solución filtrada dentro del depósito de retención. Se observará que la solución que se ha filtrado y las bacterias, hongos y otra materia particulada eliminadas de la misma, pueden ser todavía inestables cuando se ponen en contacto con la atmósfera. Por ejemplo, si se colocara un vaso de laboratorio de la solución de osmolalidad 300, indicada en -
30 la Tabla II anterior, en contacto con la atmósfera, a tempe-



ratura ambiente, cambiaría aproximadamente medio punto de pH por hora. Además, según cambia el pH y se pierde dióxido de carbono de la solución a la atmósfera, la osmolalidad resultante de la solución cambiará correspondientemente de una forma perjudicial. La atmósfera protectora de gas inerte de CO₂, que se utiliza según este invento durante las fases de elaboración y almacenamiento, evitará dicho cambio perjudicial en el pH y en la osmolalidad de la composición terapéutica.

La composición terapéutica estéril estable que se ha formado y contenida en el depósito de retención (ilustrado como fase 6 en el dibujo) se puede distribuir en recipientes apropiados conocidos en esta rama de la ciencia: Los recipientes pueden ser de un volumen apropiado, por ejemplo frascos de infusión clásicos de 500 ó 1.000 ml. Los recipientes pueden comprender recipientes de cristal ó recipientes de plástico terapéuticamente aceptables de diversos tamaños y formas que comprenden recipientes flexibles del tipo de bolsa fabricados de materiales de polivinilo, por ejemplo acetato de polivinilo que lleva unido un tubo de salida solidario.

De este modo, se puede utilizar cualquier recipiente aceptable desde un punto de vista farmacológico, conocido en la profesión, para envasar la solución terapéutica elaborada según este invento. Todos estos recipientes son herméticos al aire y pueden recibir una materia líquida y gaseosa a una presión de una atmósfera. Además, los materiales del recipiente no deberán reaccionar evidentemente con la composición terapéutica. Cuando se envasan las composiciones terapéuticas elaboradas dentro del alcance de este invento, que



5 tienen un pH de 7 ó superior, y cuando se utilizan frascos -
de cristal como recipientes, es preferible utilizar un mate-
rial de cristal que no reaccione con la solución alcalina. -
Los materiales de cristal apropiados comprenden los frascos
de cristal del tipo de borosilicato.

10 Cuando se llena el recipiente con la solución tera-
peútica estabilizada, elaborada según este invento, es prefe-
rible inundar previamente, y como medida inicial, el reci-
piente esteril con la misma mezcla de dióxido de carbono y -
nitrógeno que se ha utilizado en la elaboración de la solu-
ción, según se indica esquemáticamente en la fase 7 del dibu
jo. El frasco previamente inundado se pasa entonces a una fa
se de llenado donde se introduce en el mismo la composición
terapéutica estabilizada, según se indica esquemáticamente -
15 en la fase 8 del dibujo. Después que se ha introducido la so-
lución terapéutica estabilizada en el frasco, éste se pasa a
otra fase donde se pasa de nuevo atmósfera protectora de gas
 CO_2-N_2 sobre el nivel del líquido dentro del recipiente, se-
gún se representa esquemáticamente en la fase 9 del dibujo.
20 Después que se ha formado la atmósfera protectora gaseosa de
 CO_2-N_2 sobre el nivel del líquido en el recipiente, éste se
sella instantáneamente, según se indica esquemáticamente en
la fase 10 del dibujo. Cuando se utiliza un frasco de infu-
sión típico de cristal con un contenido de 500 cc., el fras-
co se tapa con un tapón de caucho negro sólido que lleva una
25 capa epoxi en su parte inferior, adyacente a la atmósfera ga-
seosa. Sobre el frasco y el tapón se coloca cualquier tapa -
normal, por ejemplo un precinto de aluminio contra falsifica-
ciones de tipo bien conocido en la industria. Básicamente, -
30 un disco de aluminio se coloca sobre la parte superior del -



tapón y después se coloca una tapa de aluminio sobre el disco de aluminio. Se puede utilizar cualquier otro dispositivo de tapón apropiado que se encuentre disponible.

5 Según se ha indicado anteriormente, se pueden utilizar otros dispositivos recipientes apropiados, por ejemplo una bolsa flexible que lleve unido de una forma solidaria un tubo de distribución para administrar soluciones por vía parenteral. Sólo es necesario, dentro del alcance de este invento, que la atmósfera gaseosa en el interior del recipiente
10 comprenda una mezcla gaseosa inerte de CO_2 que se utiliza en la elaboración de la solución según se ha indicado anteriormente. El artículo resultante comprende un recipiente sellado que tiene una fase líquida que comprende la composición terapéutica, cuya composición contiene una cantidad conocida de ión bicarbonato, y una fase gaseosa que comprende
15 gas inerte de dióxido de carbono y que contiene suficiente dióxido de carbono para mantener el pH de la solución en la gama del orden de 6 a 8,5 aproximadamente, según sea conveniente, y una gama de temperatura del orden de 25 a 50°C. El
20 frasco resultante puede someterse a temperaturas extremas (superiores e inferiores a la gama indicada) a la que normalmente se someten los productos de infusión farmacológicos durante el transporte y el almacenamiento. Estas temperaturas
25 extremas no afectarán a la composición resultante. Tan sólo es conveniente que, antes de utilizar la solución, su temperatura se haya equilibrado a una temperatura del orden de 25 a 50°C, preferiblemente de unos 25 a unos 40°C. La composición terapéutica líquida resultante se puede administrar por
30 vía parenteral al paciente, teniendo el médico la seguridad de que la solución contiene iones bicarbonato puros y que la



recibirá el paciente con un pH y una osmolalidad conocidos.

La modalidad de preferencia descrita anteriormente para producir la composición terapéutica del invento, que comprende la fase de filtración, comprende un proceso que alcanza el nivel mas elevado de elegancia farmacéutica. No obstante, se observará que se pueden utilizar otras técnicas de esterilización dentro del alcance de este invento. En esencia, se puede utilizar cualquier norma de esterilización U.S. P. aceptada para esterilizar la composición estabilizada producida según el invento (la composición terapéutica estabilizada por la atmósfera gaseosa protectora descrita). Dichos procedimientos, que cumplen con las normas U.S.P., son bien conocidos y comprenden la esterilización de recipientes con gas de óxido de etileno antes de las fases de llenado, irradiación y tratamiento en autoclave. Dichos procedimientos pueden utilizarse sólo ó conjuntamente con la fase de filtración. Por ejemplo, cuando se emplea tratamiento en autoclave sólo ó junto con la fase de filtración preferible descrita anteriormente, la composición terapéutica estabilizada con la atmósfera gaseosa protectora descrita situada por encima de la misma, se puede tratar en autoclave, por ejemplo en los frascos de infusión después de haberse introducido en los mismos. Un ciclo de autoclave apropiado comprenderá la operación de calentar el material a 121°C por espacio de 24 minutos, por ejemplo. Por lo tanto, no es absolutamente necesario utilizar la fase de filtración para estabilizar la composición terapéutica estabilizada según el aspecto general de este invento. No obstante, la fase de filtración se incluye en el proceso de preferencia realizado dentro del alcance del invento.



Los ejemplos que siguen se exponen para facilitar mejor la comprensión de este invento, pero no limitan su alcance.

Ejemplo 1.

5 Se prepararon 7.500 frascos de infusión con una capacidad de 500 cc. (y un 2 % de sobrellenado) de una composición terapéutica inyectable que tenía una osmolalidad de 300 y un pH de 7,2, según este invento, cargando inicialmente 3, 531, 117 gm de agua U.S.P. (agua para inyección) en un depósito
10 mezclador que tenía una capacidad de 3.785 litros. El depósito mezclador de 3.785 litros se equipó con un agitador interno, una tapa de cierre hermético provista de una válvula de purga, un desagüe de fondo y una chaqueta calentadora que funcionaba por vapor de agua. Después de haberse añadido
15 el agua al depósito mezclador, se puso en marcha el agitador. Después se calentó el depósito mezclador mediante la chaqueta de vapor a una temperatura de 85°C con la compuerta abierta. Una vez que el agua hubo alcanzado 85°C, la tapa de compuerta se cerró herméticamente pero la válvula de purga permaneció
20 abierta. El agua se calentó adicionalmente hasta que alcanzó una temperatura del orden de 95 a 98°C y después se cerró la válvula de purga. Una vez que se hubo cerrado la válvula de purga, el agua se calentó a 121°C por espacio de una hora.

25 Después se enfrió el contenido del depósito a una temperatura comprendida entre 25 y 30°C y se ventiló. Después de haberse enfriado la solución, se añadieron los materiales siguientes al agua esterilizada: 23.576 gm de cloruro de sodio; 3.727 gm de cloruro de potasio; 4.398 gm de heptahidrato de sulfato de magnesio, y 1.785 gm de edetato disódico.

30



co. Después se detuvo el mecanismo agitador y, con la solución en reposo, se añadieron 5.397 gm de bicarbonato sódico. Después de haberse añadido el bicarbonato sódico a la solución, ésta se cubrió con una atmósfera gaseosa consistente -
5 en 0,05 atmósferas aproximadamente de CO_2 y 0,95 atmósferas de nitrógeno y se cerró herméticamente el depósito mezclador. De este modo, la relación de dióxido de carbono a nitrógeno era del orden de aproximadamente 1 : 10 a 1 : 20. El contenido del depósito se agitó con el agitador por espacio de unos
10 30 minutos y después se tomó una muestra del desagüe inferior del depósito mezclador y se verificó su pH. Después de esto, se desagüó la solución del depósito mezclador y se pasó a través de dos filtros de membrana, cada uno de los cuales tenía una porosidad de 0,22 micras. Los filtros de membrana esta-
15 ban en serie. Al comienzo de la filtración, la presión del nitrógeno se aumentó a $2,10 \text{ kg/cm}^2$ de presión manométrica sobre la solución, para probar la integridad de los filtros y después se continuó la filtración bajo una presión de una atmósfera. El filtrado se recogió en un depósito y se cubrió
20 con la atmósfera protectora descrita de dióxido de carbono y nitrógeno. El depósito se conectó a un aparato envasador que distribuía 500 cc. (mas un 2 % de sobrellenado) a cada uno de los frascos de infusión. Antes de haber recibido los frascos la composición terapéutica, se habían inundado previamente
25 te haciendo pasar un chorro uniforme de la mezcla de $\text{CO}_2\text{-N}_2$ descrita anteriormente. Después de haber recibido cada uno de los frascos los 500 cc. de composición terapéutica, la solución dentro de cada uno de los frascos se cubrió de nuevo con la mezcla de $\text{CO}_2\text{-N}_2$ descrita anteriormente y después se
30 sellaron inmediatamente. Cada frasco se inspeccionó para ha-



5 llar contenido de materia particulada, haciéndolo pasar a -
través de un trayecto iluminado por delante de un fondo blan-
co y negro. Además, algunos de los frascos de la operación -
de llenado se retiraron a intervalos regulares y se sometie-
ron a un control de calidad normal y pruebas de toxicidad. -
Se pudo comprobar que el compuesto era estéril.

Ejemplo 2.

10 El procedimiento básico expuesto en el ejemplo 1.
anteriormente, puede utilizarse para producir cualquiera de
las composiciones terapéuticas dentro del alcance del inven-
to alterando las cantidades de soluto en el agua y la con-
centración de dióxido de carbono en la atmósfera protectora
utilizada en la elaboración y envase de las soluciones. Por
15 ejemplo, una unidad normal de 500 cc. de una solución dentro
del alcance del invento con una osmolalidad de 290, tiene la
formulación básica expuesta en la Tabla V dada a continua-
ción.

20

T A B L A V

<u>Componente</u>	<u>Unidad típica en gm. por 500 cc.</u>
Cloruro sódico	3,244
Bicarbonato sódico	0,672
25 Cloruro potásico	0,503
Heptahidrato de sulfato de magnesio	0,554

30 Una unidad típica de 500 cc. de una solución con -
una osmolalidad de 310 tiene la formulación expuesta en la -
Tabla VI que sigue:



T A B L A VI

<u>Componente</u>	<u>Unidad típica en gm. 500 cc.</u>
Cloruro sódico	3,360
5 Bicarbonato sódico	0,840
Cloruro potásico	0,541
Heptahidrato de sulfato de magnesio	0,678

10 Además, una unidad típica de 500 cc. de una solución con una osmolalidad de 200 tiene la formulación expuesta en la Tabla VII que sigue:

T A B L A VII

<u>Componente</u>	<u>Unidad típica en gm, por 500 cc.</u>
15 Cloruro sódico	0,245
Bicarbonato sódico	0,514
Cloruro potásico	0,355
20 Heptahidrato de sulfato de magnesio	0,418

Las soluciones expuestas en las Tablas V - VII, - pueden mantenerse a cualquier pH apropiado del orden de 6 a 8,5, manteniendo la relación apropiada de CO₂ a gas inerte en la atmósfera protectora empleada sobre la solución, durante las fases de protección, según se ha expuesto en el procedimiento del ejemplo 1.

25 Se observará que en todas las formulaciones expuestas en las Tablas V - VII se puede añadir 0,05 % peso/volumen de edetato disódico, si así se desea.



N O T A

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas -
son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no -
alteren su principio fundamental. También se hace constar -
que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presen-
10 tada en Norteamérica, con fecha 27 de noviembre de 1972, ba-
jo el número 308.021, acogiéndose por lo tanto a los benefi-
cios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, -
siendo lo que constituye la esencia del referido invento y -
por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en
España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SOLUCIONES
ACUOSAS INYECTABLES; caracterizándose por lo siguiente:

15 1ª.- Procedimiento para la obtención de soluciones acuosas inyectables, caracterizado porque comprende:

(a) Disolver, en un volumen de agua estéril, del -
orden de 75 a 150 milimoles por litro aproximadamente, de ca-
20 tión sodio, de 5 a 50 milimoles por litro, aproximadamente,
de catión de potasio, de 5 a 50 milimoles por litro, aproxi-
madamente, de ión bicarbonato, y de 75 a 150 milimoles por -
litro, aproximadamente, de ión cloruro, para formar una solu-
ción que tenga una osmolalidad del orden de 170 a 460 aproxi-
madamente y un pH del orden de 6 a 8,5 aproximadamente;

25 (b) Cubrir la solución resultante con una mezcla -
de dióxido de carbono y otro gas inerte, encontrándose pre-
sente el dióxido de carbono en dicha mezcla gaseosa en la -
cantidad necesaria para proporcionar una presión parcial, so-
bre dicho líquido, que sea prácticamente igual a la presión
30 parcial del dióxido de carbono que se produce por equilibrio

76



en dicha solución, para estabilizar de este modo dicha solución; y

5 (c) Distribuir dicha solución por lo menos en un recipiente esteril y, mientras dicha solución distribuida se encuentra todavía protegida por dicha mezcla gaseosa, cerrar herméticamente dicho recipiente que contiene dicha solución y dicha mezcla gaseosa cubriéndola como una atmósfera protectora.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha solución se mantiene a una temperatura del orden de 25°C a 50°C aproximadamente durante dicho cubrimiento con la atmósfera protectora.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha atmósfera protectora se mantiene a una presión de aproximadamente una atmósfera y porque la presión parcial de dicho dióxido de carbono dentro de la citada atmósfera protectora se mantiene a una presión del orden de 0,0007 a 0,92 atmósferas.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque dicho gas inerte es nitrógeno.

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende además la operación de esterilizar la solución estabilizada resultante.

25 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha esterilización comprende filtrar dicha solución de la fase (b), mientras se encuentra bajo dicha atmósfera protectora para eliminar contaminantes de la misma.

30 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque dicha filtración comprende pasar la cita-



da solución a través de un filtro de membrana que tiene tamaños de poro inferiores a una micra.

5 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicho filtro tiene tamaños de poro de 0,22 micras.

9ª.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque dicha solución se pasa a través de dos de dichos filtros en serie.

10 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho recipiente esteril se inunda previamente con gas que tiene la misma composición que la citada mezcla gaseosa antes de llenarlo con dicha solución.

15 11ª.- Procedimiento para la obtención de soluciones acuosas inyectables, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado en los adjuntos dibujos.

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 9 ENE. 1976

20 CYBERSOL INC.

A. GONZÁLEZ AGUDO Y HEREDIA
D. p. Firmador L. Gascó Fernández



ENE 1976



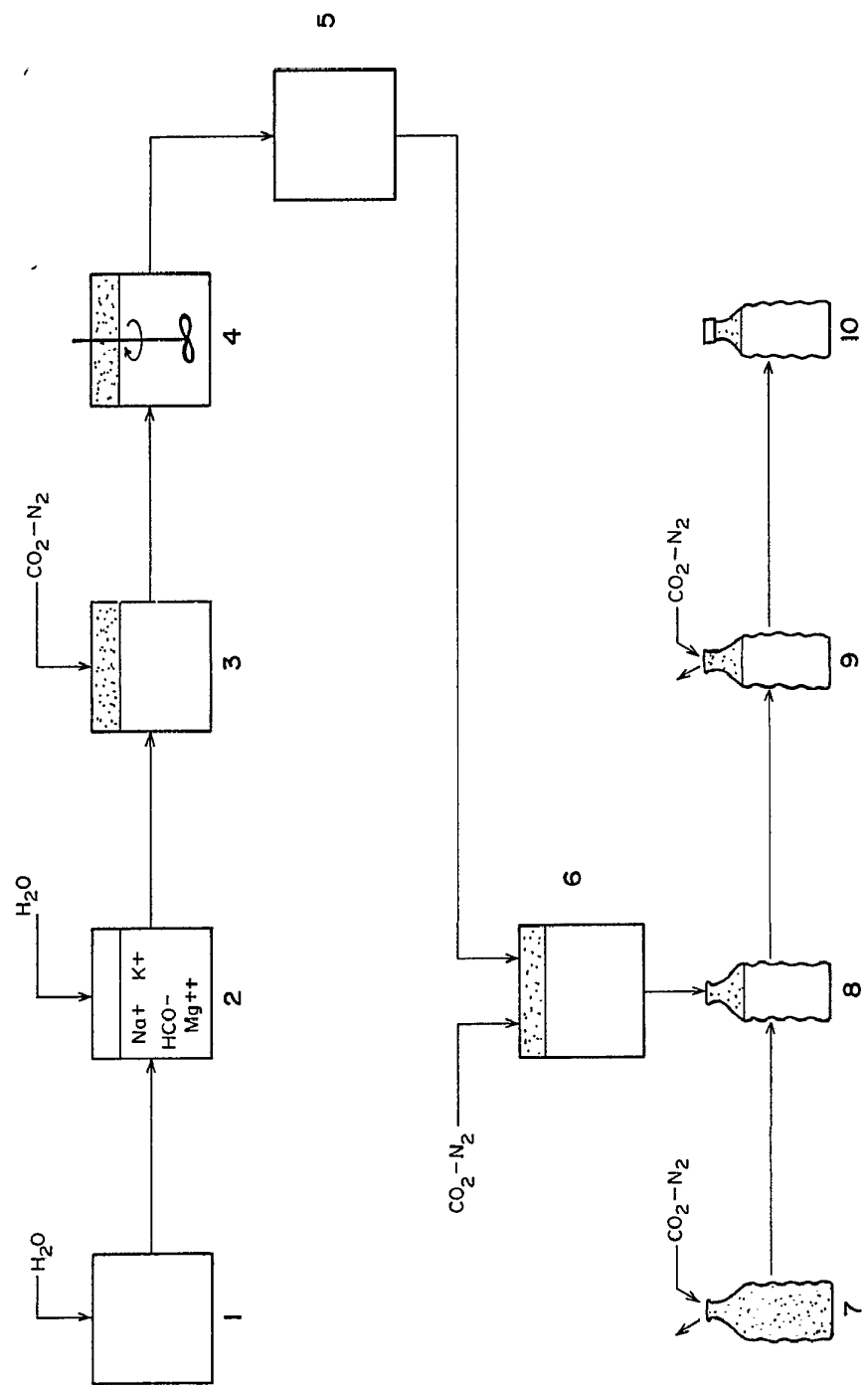
ENE 1976

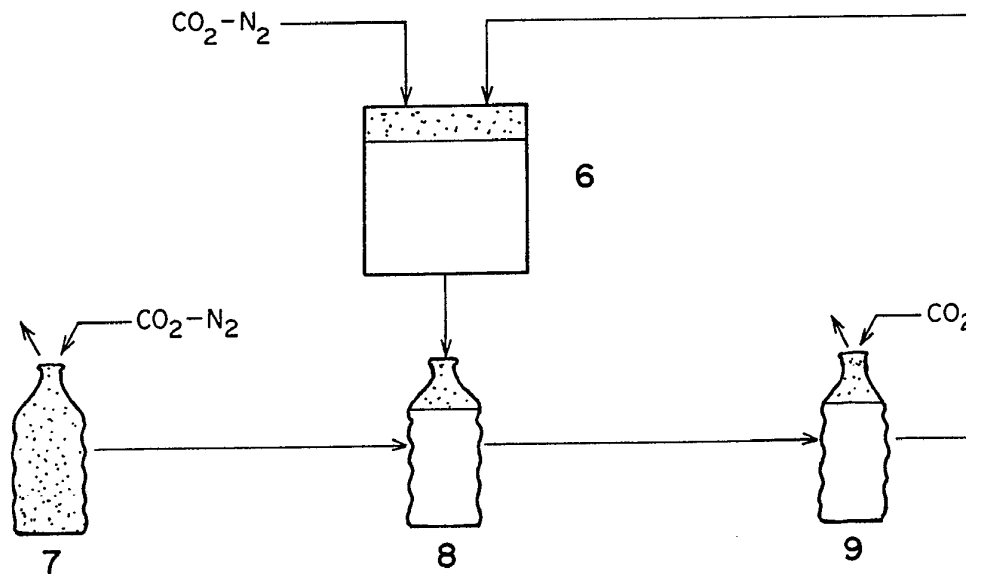
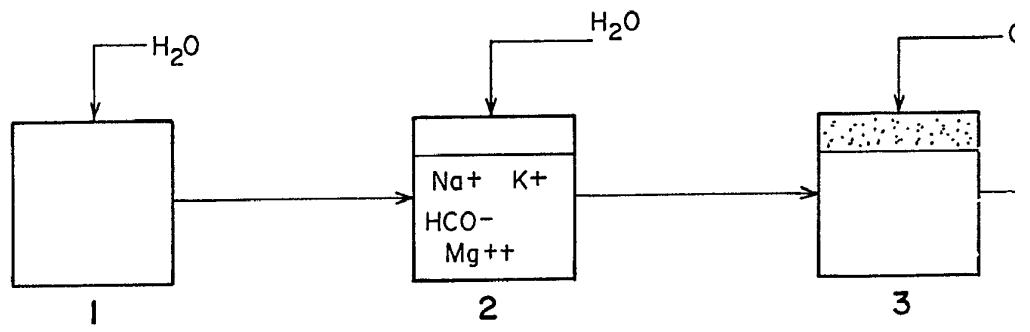
ESCALA VARIABLE

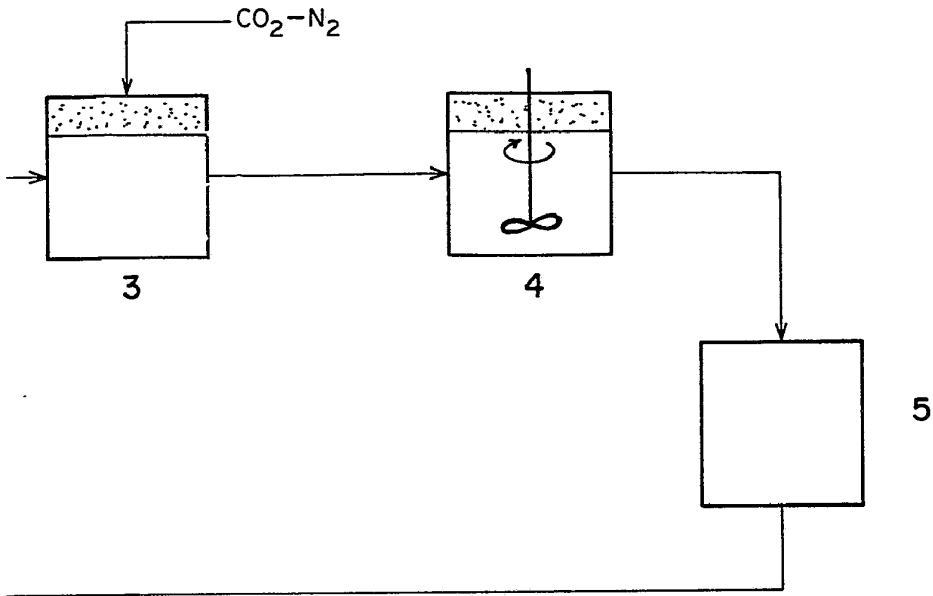
ENE 1976

Madrid

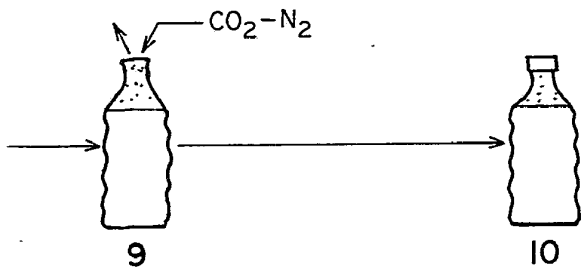
[Handwritten signature]







ESCALA
VARIABLE



- 9 ENE 1976

Madrid
L. GOMEZ ACEBO Y MORA
Firmado: L. Gomez Acebo y Mora