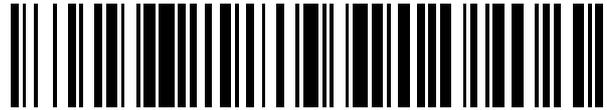


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 971**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.1999 E 06006408 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1721606**

54 Título: **Composiciones tamponadas para diálisis**

30 Prioridad:

20.10.1998 US 176063
20.10.1998 US 105049 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2014

73 Titular/es:

ADVANCED RENAL TECHNOLOGIES (100.0%)
40 Lake Bellevue Suite 100
Bellevue, WA 98005, US

72 Inventor/es:

CALLAN, ROBIN;
VAN SCHALKWIJK, WALTER A. y
COLE, JAMES J.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 438 971 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

Composiciones tamponadas para diálisis

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, y particularmente a composiciones de dializado.

5 Antecedentes de la invención

10 Cuando funcionan correctamente, los riñones ayudan al cuerpo a mantener un medio interno normal llamado homeostasis. Los riñones ayudan a conseguir este equilibrio normal librando al cuerpo del exceso de fluidos y de productos de desecho metabólico (toxinas) así como a mantener los niveles precisos de glucosa y electrólitos. El fallo renal puede ser causado por múltiples factores. Sin embargo, sin tener en cuenta porqué fallan los riñones de una persona, el fallo da como resultado la acumulación de exceso de fluido y de desechos tóxicos en el cuerpo de esa persona. Este envenenamiento urémico finalmente provoca la muerte a menos que se retire el material de desecho por algún medio artificial. La hemodiálisis es la medida terapéutica más común para una persona cuyos riñones ya no realizan su función de purificación de la sangre. Otro tipo común de diálisis es la diálisis peritoneal (PD).

15 El dializado es el fluido utilizado en diálisis, en la que el dializado sirve para “limpiar” la sangre de los pacientes con fallo renal. Durante la hemodiálisis, la sangre del paciente se hace circular por un lado de una membrana dentro de un dializador (es decir, riñón artificial), mientras que el dializado fluye por el otro lado de la membrana. Dado que la sangre y el dializado están separados por una membrana semipermeable, se puede producir movimiento de moléculas entre la sangre y el dializado. Aunque los poros de la membrana son demasiado pequeños para permitir que las células sanguíneas y las proteínas abandonen la sangre, los poros permiten que los productos de desecho sean transferidos desde la sangre al dializado.

20 La diálisis peritoneal utiliza la membrana peritoneal del paciente como membrana de diálisis. Al instilar un volumen de dializado peritoneal en la cavidad peritoneal, la presión osmótica provoca que el exceso de fluido y los productos de desecho abandonen la sangre cruzando al membrana peritoneal y acumulándose en la cavidad peritoneal que contiene el fluido de diálisis. Después de un tiempo de residencia suficiente, el dializado peritoneal gastado junto con el exceso de fluido y productos de desecho acumulados se drenan de la cavidad peritoneal.

25 Hoy, virtualmente todo el dializado para hemodiálisis se prepara en el lugar de tratamiento (en una máquina de hemodiálisis) mezclando (1) agua tratada, (2) un concentrado ácido, y (3) un concentrado básico. Debido a que el concentrado básico típicamente contiene bicarbonato de sodio como material básico primario, el dializado preparado mezclando estos ingredientes se conoce comúnmente como dializado de bicarbonato. El dializado de bicarbonato se prepara casi universalmente en la máquina de diálisis, por medio del uso de un mecanismo de bombeo proporcional de “tres corrientes” en el que se combinan el agua tratada, el “concentrado ácido” líquido y concentrado de bicarbonato (base) líquido. Un paciente típicamente requiere 120 litros o más de dializado para un único tratamiento de hemodiálisis. Los pacientes de fallo renal crónico son tratados 3 veces por semana, 52 semanas al año.

35 Los concentrados se suministran a la clínica de diálisis en dos formas; el “concentrado ácido” se suministra generalmente en forma de un líquido y el bicarbonato se transporta en forma de un polvo seco. El concentrado ácido contiene típicamente cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, dextrosa y ácido suficiente (ácido acético) para el balance de pH. La composición precisa del concentrado ácido que se va a usar en una sesión específica de diálisis se determina por prescripción del médico.

40 Previamente a una sesión de tratamiento del paciente, se obtiene una jarra de concentrado ácido líquido. Generalmente, esta jarra de concentrado se retira de un recipiente o bidón más grande de concentrado ácido. Un empleado de la clínica de diálisis prepara también una jarra de concentrado de bicarbonato de sodio mezclando una cantidad de bicarbonato de sodio en polvo con una cantidad específica de agua tratada. Las disoluciones concentradas separadas de “ácido” y bicarbonato son necesarias porque combinar disoluciones concentradas de ácido y base provocaría la precipitación de carbonatos de calcio y magnesio. Después de la mezcla apropiada, el dializado final tiene las concentraciones prescritas por el médico.

45 Como se dijo, los pacientes de fallo renal acumulan exceso de fluidos y normalmente sustancias excretadas en su sangre, lo más notablemente, nitrógeno de la urea en sangre (BUN) y creatinina. De hecho, la reducción de los niveles en sangre de estas dos sustancias se usa generalmente para medir la eficiencia y efectividad global de la diálisis. A menudo la eficiencia de la diálisis se puede poner en peligro por varios factores, uno de los cuales podría ser el bloqueo de los poros de la membrana del dializador por sangre coagulada.

50 Adicionalmente, muchos pacientes de fallo renal padecen acidosis crónica porque sus riñones no son capaces de retirar el ácido. Tradicionalmente, uno de los diversos fines del tratamiento de hemodiálisis es la corrección de la acidosis proporcionando cantidades más altas de lo normal de bicarbonato en el dializado para tamponar el exceso de ácido en la sangre. Sin embargo, a pesar de infundir bicarbonato “extra” durante la hemodiálisis, los niveles normales de bicarbonato en sangre no se sostienen en muchos pacientes entre los tratamientos de hemodiálisis.

Por consiguiente, hay una necesidad en la técnica de formulaciones de dializado mejoradas que incrementen la eficiencia del tratamiento de hemodiálisis. La presente invención está orientada a satisfacer esta necesidad y proporcionar ventajas adicionales relacionadas descritas aquí.

Sumario de la invención

- 5 La presente invención proporciona composiciones, denominadas composiciones precursoras de dializado, que se pueden diluir con agua y mezclar con una base para formar con ello una composición de dializado. La composición precursora de dializado, así como la composición de dializado preparada a partir de ella, contiene ácido cítrico y una cantidad efectiva de un agente tampón seleccionado de acetato y/o lactato. El agente tampón permite que una cantidad fisiológicamente aceptable de citrato mantenga el pH deseado del dializado.
- 10 La descripción proporciona una composición precursora de dializado. Esta composición contiene, como mínimo, agua; cloruro a una concentración que varía de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l; por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato, en una realización a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l; y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable.
- 15 La descripción proporciona una composición de dializado. Esta composición de dializado contiene, como mínimo, agua tratada; cloruro a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 200 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 0,5 a alrededor de 30 mEq/l; por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato, a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 4,5 mEq/l; una base que incluye bicarbonato; y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable.
- 20 La presente descripción proporciona un método para formar una composición precursora de dializado. El método incluye la etapa de mezclar conjuntamente agua tratada, cloruro, citrato, y por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable para proporcionar una composición que tiene cloruro a una concentración que varía de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l; por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l.
- 25 La presente descripción proporciona un método para formar una composición de dializado. El método incluye la etapa de mezclar la composición precursora de dializado con una disolución acuosa que contiene bicarbonato. La composición precursora de dializado contiene, como mínimo, agua tratada, cloruro, citrato, por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable para proporcionar un concentrado que tiene cloruro a una concentración que varía de alrededor de 44 a alrededor de 143 mEq/l, citrato a una concentración que varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 30 mEq/l, y por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 3,6 mEq/l.

La presente descripción proporciona un método para formar una composición de dializado. El método incluye la etapa de mezclar la composición precursora de dializado con una disolución acuosa que contiene bicarbonato. La composición precursora de dializado contiene, como mínimo, agua tratada, cloruro, citrato, por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable para proporcionar un concentrado que tiene cloruro a una concentración que varía de alrededor de 44 a alrededor de 143 mEq/l, citrato a una concentración que varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 30 mEq/l, y por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 3,6 mEq/l.

La presente descripción proporciona composiciones preparadas según los métodos anteriormente mencionados.

- 35 En una realización, la presente invención proporciona una composición de concentrado ácido acuoso que contiene agua, cloruro a una concentración de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l; y suficientes cationes fisiológicamente aceptables para proporcionar una composición neutra. Esta composición de concentrado ácido tiene un pH de menos de 4, y no contiene nada de acetato, bicarbonato o lactato.

- 40 La concentración de magnesio es preferentemente menor o igual a 2 mEq/l, y la concentración de calcio es preferentemente menor o igual a 4,5 mEq/l, y la concentración de bicarbonato está preferentemente dentro del intervalo de 25-40 mEq/l. Las concentraciones de calcio y magnesio se deben ajustar a valores más altos cuando se incrementa la cantidad de citrato en la composición, para compensar la unión del citrato al calcio y/o magnesio en suero.

- 45 La presente descripción proporciona composiciones estériles específicamente apropiadas para diálisis peritoneal. Según una realización, la invención proporciona una composición de dializado peritoneal que comprende agua tratada, citrato a una concentración de alrededor de 0,5-30 mEq/l; cloruro a una concentración de alrededor de 20-200 mEq/l; bicarbonato a una concentración de alrededor de 5-100 mEq/l suponiendo que todas las especies que contienen carbonato están en la forma de bicarbonato, glucosa a una concentración de alrededor de 10-100 g/l; y un número suficiente de cationes fisiológicamente aceptables para neutralizar todo el citrato, cloruro, bicarbonato, y cualquier otra especie aniónica que pueda estar presente en la composición. En otra realización, la invención proporciona una composición para diálisis peritoneal como se describe anteriormente, pero sin nada de agua. Esta realización proporciona de este modo una composición seca, a la que se puede añadir agua estéril para formar un dializado peritoneal.
- 50

Breve descripción del dibujo

- 55 La Figura es una gráfica de pH del dializado (eje y) vs. la concentración de acetato de sodio (eje x), y muestra el efecto sobre el pH al añadir acetato de sodio al dializado cuando la disolución de concentrado de bicarbonato tenía

un pH inicial de 8,14.

Descripción detallada de la invención

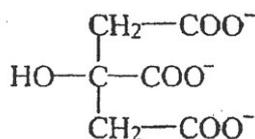
En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones, denominadas composiciones precursoras de dializado, que contienen, o se preparan de, componentes que incluyen agua, cloruro, citrato, por lo menos un anión tampón seleccionado preferentemente de acetato y/o lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable. La composición precursora de dializado, al mezclarla con una base y con la dilución, forma una composición biocompatible que se puede usar para hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Como se discute con más detalle a continuación, la presencia de algo de agente tampón, por ejemplo, un anión seleccionado de acetato y/o lactato, en la composición precursora de dializado permite que la composición precursora de dializado se use como concentrado ácido en una máquina estándar de diálisis de tres corrientes, junto con concentrado básico estándar (es decir, bicarbonato) mitigando por ello los problemas asociados a fluctuaciones en el pH del dializado durante un tratamiento de diálisis. Si está ausente el anión tampón, el dializado puede tener pH y/o propiedades de conductividad que están fuera de los intervalos considerados aceptables por los profesionales del cuidado de la salud. Previamente a una discusión más amplia de las composiciones de la invención, y sus propiedades, se discutirán los ingredientes principales de las composiciones.

Tal como se usa aquí, "cloruro" se refiere a cloruro aniónico. De este modo, el término "cloruro" incluye cloruro aniónico y sus formas de sal, tales como se pueden formar de anión (aniones) cloruro y catión (cationes) fisiológicamente aceptables. El término "cloruro" no se desea que incluya los compuestos en los que el átomo de cloro está unido covalentemente a, por ejemplo, un átomo de carbono en una molécula orgánica. Los cationes ejemplares fisiológicamente aceptables incluyen, sin limitación, iones hidrógeno (es decir, protones), cationes metálicos, y cationes amonio. Los cationes metálicos son generalmente preferidos, cuando se incluyen cationes metálicos apropiados, pero no están limitados a formas catiónicas de sodio, potasio, magnesio y calcio. De estos son preferidos sodio y potasio, y es más preferido sodio. Una composición que contiene sales de cloruro puede contener una mezcla de cationes fisiológicamente aceptables.

El cloruro en la composición precursora de dializado está presente a una concentración que varía de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l, preferentemente de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l. En general, las concentraciones de los componentes de la presente composición precursora de dializado son prescritas individualmente por un médico para reducir, incrementar, o normalizar las concentraciones de varios componentes de sangre, plasma o suero del paciente. Por consiguiente, la concentración precisa de cloruro en la composición precursora de dializado, y la composición de dializado preparada con ella, será determinada por un médico según principios conocidos en la técnica.

Tal como se usa aquí, "citrato" se refiere a un anión citrato, en cualquier forma, que incluye ácido cítrico (anión citrato complejado con tres protones), sales que contienen anión citrato, y ésteres parciales de anión citrato. El anión citrato es un tricarboxilato orgánico con la siguiente fórmula química:



El ácido cítrico, al que se ha asignado el No. de registro No. 77-92-2 del Chemical Abstracts, tiene la fórmula molecular $\text{HOC}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$ y un peso fórmula de 192,12 g/mol. Una sal de citrato (es decir, una sal que contiene anión citrato) está compuesta de uno o más aniones citrato asociados a uno o más cationes fisiológicamente aceptables. Los cationes fisiológicamente aceptables ejemplares incluyen, pero no están limitados a, protones, cationes amonio y cationes metálicos. Los cationes metálicos apropiados, incluyen pero no están limitados a, sodio, potasio, calcio y magnesio, en los que son preferidos sodio y potasio, y es más preferido sodio. Una composición que contiene anión citrato puede contener una mezcla de cationes fisiológicamente aceptables.

Un éster parcial de un anión citrato tendrá uno o dos, pero no los tres, de los grupos carboxilato (es decir, -COO^-) de anión citrato en una forma éster (es decir, -COO-R , en la que R es un grupo orgánico). Además de uno o dos grupos R, el éster parcial de un anión citrato incluirá uno o dos cationes fisiológicamente aceptables (de modo que el total de los grupos R y cationes es igual a tres). El grupo R es un grupo orgánico, preferentemente un alquilo inferior.

El citrato está preferentemente en asociación con protones y/o cationes metálicos. Ejemplos de tales compuestos de citrato son, sin limitación, ácido cítrico, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, citrato de trisodio dihidrato, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de calcio y citrato de magnesio. En una realización, el citrato está presente en la composición precursora de dializado en la forma de uno

o más de ácido cítrico, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, dihidrogenocitrato de potasio, o hidrogenocitrato de dipotasio.

5 En una realización preferida, el ácido cítrico proporciona la fuente de aniones citrato. En esta realización, el ácido cítrico funciona como principal agente de acidificación de la composición precursora. El ácido cítrico es un ácido fisiológico relativamente barato que, en condiciones normales, está en forma de un comprimido, pelet, cristal o polvo químico seco. Se puede usar cualquier forma fisiológicamente tolerable de ácido cítrico para introducir los aniones citrato en la composición. Por ejemplo, el ácido cítrico puede estar en la forma de un hidrato, incluyendo un monohidrato.

10 Se ha reconocido previamente que el citrato es capaz de funcionar como anticoagulante en la corriente sanguínea uniéndose al calcio. Por consiguiente, la concentración de citrato de la composición precursora de dializado se debe seleccionar a la vista de sus propiedades de anticoagulación. A menos que se tomen otras medidas, la concentración de citrato no debe exceder de alrededor de 900 mEq/l, y es preferentemente no más de alrededor de 200 mEq/l. Cuando se emplean concentraciones de citrato de 200-900 mEq/l, la concentración de magnesio y/o calcio de la composición precursora de dializado se debe incrementar.

15 Aunque la concentración de citrato no debe ser tan grande que afecte perjudicialmente a las propiedades de coagulación de la sangre, la concentración de citrato debe ser suficientemente alta que será efectiva para conseguir y mantener el pH de la composición de dializado final a un pH fisiológicamente aceptable. Típicamente, una concentración de citrato que es un cuarto o menos de la cantidad necesaria para conseguir la anticoagulación puede proporcionar a una composición de dializado un pH fisiológicamente aceptable. De este modo, la presente
20 composición precursora de dializado debe tener una concentración de citrato mínima de alrededor de 20 mEq/l para proporcionar el pH deseado del dializado. En una realización, la composición precursora de dializado contiene citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l y en una realización preferida la composición contiene citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l.

25 Aunque el citrato funciona como un agente de acidificación para rebajar el pH de una composición de dializado, en un aspecto la presente invención introduce un anión tampón en la composición precursora de dializado para mantener el pH de la composición de dializado final dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable. Tal como se usa aquí, "anión tampón" se refiere a un anión fisiológicamente aceptable que ajusta y regula el pH de una composición. Los aniones tampón apropiados incluyen, por ejemplo, acetato, lactato, y sus mezclas (es decir, acetato y/o lactato) que son compuestos que minimizarán los cambios en la concentración del ion hidrógeno de una
30 composición de dializado. Tal como se usa aquí, la frase "lactato y/o acetato" quiere decir que se puede usar o está presente en la composición lactato solo, acetato solo, o una mezcla de lactato y acetato.

Tal como se usa aquí "acetato" se refiere a un anión acetato, en cualquier forma, incluyendo ácido acético y sales de ácido acético. El acetato es un monocarboxilato orgánico con la fórmula H_3C-COO^- . La sal de acetato está compuesta de uno o más aniones acetato asociados a uno o más cationes fisiológicamente aceptables. Los cationes
35 fisiológicamente aceptables ejemplares incluyen, pero no están limitados a, protones, cationes amonio y cationes metálicos, en los que son preferidos los cationes metálicos. Los cationes metálicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, sodio, potasio, magnesio y calcio, en los que son preferidos sodio y potasio, y es más preferido el sodio.

40 Los compuestos de acetato ejemplares de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido acético, acetato de sodio, acetato de sodio trihidrato, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de calcio monohidrato, acetato de magnesio, y acetato de magnesio tetrahidrato. En una realización, el acetato de la composición precursora del dializado está presente en la forma de acetato de sodio o acetato de potasio, y en una realización preferida, el acetato está en la forma de acetato de sodio.

45 Tal como se usa aquí, "lactato" se refiere a un anión lactato, en cualquier forma, incluyendo ácido láctico y sales de ácido láctico. El lactato es un monocarboxilato orgánico con la fórmula $H_3C-CH(OH)-COO^-$. Una sal de lactato está compuesta de uno o más aniones lactato en asociación con uno o más cationes fisiológicamente aceptables. Los cationes fisiológicamente aceptables ejemplares incluyen, pero no están limitados a, protones, cationes amonio y cationes metálicos, en los que son preferidos los cationes metálicos. Los cationes metálicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, sodio, potasio, magnesio y calcio, en los que sodio y potasio son preferidos, y sodio es
50 más preferido.

Los compuestos de lactato ejemplares de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, ácido láctico, lactato de sodio, lactato de potasio, lactato de calcio y lactato de magnesio trihidrato. En una realización, el lactato de la composición precursora de dializado está presente en la forma de lactato de sodio o lactato de potasio, y lo más preferentemente el lactato está en la forma de lactato de sodio.

55 En general, la composición precursora de dializado contendrá típicamente más equivalentes de citrato que equivalentes de anión tampón. La composición precursora contiene preferentemente más equivalentes de citrato que equivalentes de acetato, lactato, o lactato+acetato. La composición precursora de dializado contiene citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l junto con un anión tampón seleccionado

de acetato y/o lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l. En una realización preferida la composición contiene citrato de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l y un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l.

5 A medida que se incrementa la cantidad de citrato en la composición precursora de dializado, tiende a rebajar el pH del dializado preparado con el precursor. Con un pH de dializado más bajo, no hay tanta necesidad de tamponar el precursor para asegurar que el pH del dializado no se eleve hasta un nivel fisiológicamente inaceptable. Por lo tanto, como regla general, cuantos más equivalentes de citrato se usen en la composición precursora de dializado, menos equivalentes de anión tampón se requieren. A la inversa, cuantos menos equivalentes de citrato se usen en la composición precursora de dializado más equivalentes de un anión tampón se requieren.

10 Tal como se usa aquí, la frase "cationes fisiológicamente aceptables" se refiere a cationes normalmente encontrados en la sangre, plasma o suero de un mamífero, o cationes que pueden ser tolerados cuando se introducen en un mamífero. Los cationes apropiados incluyen protones, cationes amonio y cationes metálicos. Los cationes metálicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, las formas catiónicas de sodio, potasio, calcio y magnesio, en las que son preferidos sodio y potasio, y es más preferido sodio. Un catión amonio, es decir, un compuesto de la fórmula R_4N^+ en la que R es hidrógeno o un grupo orgánico, se puede usar con tal de que sea fisiológicamente aceptable. En una realización preferida, el catión se selecciona de hidrógeno (es decir, un protón), sodio, potasio, calcio, magnesio, y sus combinaciones.

20 Cuando el pH de una composición de dializado comienza a incrementarse (es decir, el dializado se vuelve más básico) durante el transcurso de un tratamiento de diálisis, el anión tampón, cuando está presente en una cantidad efectiva, previene que el pH de la composición de diálisis se eleve más allá de un intervalo fisiológicamente aceptable. Para que las composiciones tengan las concentraciones de citrato descritas anteriormente, y para proporcionar el efecto tampón deseado, la composición precursora debe contener de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l de anión tampón, preferentemente seleccionado de acetato, lactato y sus mezclas. En una descripción preferida, el anión tampón es una mezcla de acetato y lactato. En otra descripción, el anión tampón es acetato, y el lactato no está presente en la composición. En otra descripción, el anión tampón es lactato, y el acetato no está presente en la composición.

30 Con el dializado peritoneal, para facilitar la difusión entre la sangre y el dializado, es deseable mantener un gradiente osmótico entre los fluidos añadiendo un agente osmótico al dializado. La presencia de un agente osmótico en el dializado peritoneal fomentará que el exceso de fluido y subproductos de desecho metabólico fluyan desde la sangre y hacia el dializado. Un agente osmótico apropiado para la composición precursora de dializado es azúcar. El azúcar se selecciona preferentemente de glucosa (por ejemplo, dextrosa), poli(glucosa) (es decir, un polímero hecho de restos de glucosa que se repiten, por ejemplo, icodextrina, hecha de unidades de dextrosa que se repiten), o fructosa. Aunque es posible preparar un precursor de dializado sin azúcar, si se va a añadir azúcar a la composición de dializado, es generalmente dextrosa. Se aprecia adicionalmente que podría ser un sustituto viable cualquier agente osmótico biocompatible no azúcar que funciona como un equivalente. El azúcar está típicamente presente en la composición precursora de dializado a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l.

40 El suero sanguíneo de un paciente contiene varios componentes que incluyen, por ejemplo, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, y distintos iones. Típicamente, una composición de dializado prescrita por un médico se escoge para reducir, incrementar o normalizar la concentración de un componente particular en el suero. Se pueden incluir prescriptivamente varios cationes como parte de la composición precursora de dializado. Los cationes apropiados pueden incluir, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio. En la composición precursora de dializado, el intervalo de concentración preferido para el sodio es de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l. El intervalo de concentración preferido para el potasio es de menos de alrededor de 250 mEq/l. El intervalo de concentración preferido para el calcio es de menos de alrededor de 250 mEq/l. El intervalo de concentración preferido para el magnesio es de menos de alrededor de 100 mEq/l. Tal como se usa aquí, una concentración de menos de alrededor de un valor citado incluye el cero.

50 Tal como se usa aquí, "mEq/l" se refiere a la concentración de un componente (solute) de dializado particular presente en proporción a la cantidad de agua presente. Más específicamente, mEq/l se refiere al número de miliequivalentes de soluto por litro de agua. Los miliequivalentes por litro se calculan multiplicando los moles por litro de soluto por el número de especies (grupos) cargadas por molécula de soluto, que a continuación se multiplican por un factor de 1.000. Como ejemplo, cuando 10 gramos de ácido cítrico se añaden a un litro de agua, el ácido cítrico está presente a una concentración de 10 g/l. El ácido cítrico anhídrido tiene un peso molecular de 192,12 g/mol; por lo tanto, el número de moles por litro de ácido cítrico, y consecuentemente de anión citrato (dado que hay un mol de anión citrato por mol de ácido cítrico), es 10 g/l dividido entre 192,12 g/mol, que es 0,05 mol/l. El anión citrato tiene tres especies negativamente cargadas en la forma de grupos carboxilato. Por consiguiente, la concentración de citrato de 0,05 mol/l se multiplica por tres y a continuación por 1.000, para proporcionar una concentración de citrato en mEq/l, que en el presente ejemplo es 156 mEq/l de anión citrato.

60 Un agua preferida de la invención se trata para que sea esencialmente libre de pirógenos (es decir, es estéril) y por lo menos satisfaga los requerimientos de pureza establecidos por la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) para composiciones de dializado. El agua se puede denominar también agua tratada o agua

de calidad AAMI. Una monografía que describe el tratamiento de agua para dializado, control de sistemas de tratamiento de agua, y regulación de sistemas de tratamiento de agua está disponible de la AAMI (Standards Collection, volume 3, Dialysis, Section 3.2 Water Quality for Dialysis, 3ed., 1998, AAMI, 3330 Washington Boulevard, Arlington, VA 22201) o por internet en <http://www.aami.com>. Además todos los demás componentes de la composición precursora de dializado de la presente invención son preferentemente por lo menos de pureza de grado USP (United States Pharmacopeia), que es generalmente una pureza de alrededor de 95%. La pureza de los componentes es preferentemente por lo menos alrededor de 95%, más preferentemente por lo menos alrededor de 98%, y más preferentemente por lo menos de alrededor de 99%.

La composición precursora de dializado de la presente invención tendrá típicamente un pH que varía de alrededor de 1 a alrededor de 6,5, más típicamente de alrededor de 1 a alrededor de 4, más típicamente de alrededor de 2 a alrededor de 4, a una temperatura de alrededor de 15°C a alrededor de 40°C, antes de la dilución con agua tratada y base para dar la composición de dializado.

En una descripción preferida, la composición precursora de dializado contiene componentes que incluyen cloruro a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l; acetato y/o lactato a una concentración total que varía de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, y magnesio a una concentración de menos de alrededor de 100 mEq/l; y glucosa (preferentemente dextrosa) a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l, en la que la composición satisface o sobrepasa el estándar de la AAMI fijado para el dializado.

En una realización, los ingredientes anteriormente listados son los únicos ingredientes activos en la composición.

La presente descripción proporciona un método para formar la composición precursora de dializado como se describe anteriormente. En este método, los ingredientes se mezclan conjuntamente para proporcionar la composición precursora de dializado. De este modo, una fuente de cloruro, una fuente de citrato, y una fuente(s) de anión tampón (por ejemplo, acetato y/o lactato) se mezclan conjuntamente con agua tratada, en cantidades que finalmente proporcionan la concentración deseada de cada uno, como se describe anteriormente. Las fuentes apropiadas de estos ingredientes son bien conocidas en la técnica. Ciertamente, las características químicas de los compuestos usados en la presente invención, tales como peso molecular y solubilidad, están disponibles en la técnica de tal modo que uno de experiencia ordinaria en la técnica sabrá cómo preparar la composición. Véase, por ejemplo, los catálogos de Sigma y Aldrich de Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI; <http://www.sial.com>).

Por ejemplo, la fuente de cloruro puede ser cualquiera de ácido clorhídrico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de amonio, o similares. La fuente de citrato puede ser cualquiera de ácido cítrico, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, citrato de trisodio dihidrato, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de calcio, citrato de magnesio, o similares. La fuente de acetato puede ser cualquiera de ácido acético, acetato de sodio, acetato de sodio trihidrato, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de calcio monohidrato, acetato de magnesio, acetato de magnesio tetrahidrato, y similares. Cualquiera o todos estos productos químicos están comercialmente disponibles, en grado USP si se desea, de muchas casas de suministros químicos que incluyen, por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee WI. El agua tratada se puede obtener siguiendo técnicas de purificación estándar, que incluyen, por ejemplo, destilación y ósmosis inversa. Alternativamente, el agua tratada se puede obtener comercialmente. Tal agua tratada se usa en todas o casi todas las clínicas de diálisis y por consiguiente es bien conocida por uno de experiencia media en la técnica.

La descripción proporciona un método para formar una composición precursora de dializado que incluye la etapa de mezclar agua, cloruro, citrato, por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable, para proporcionar una composición que tiene cloruro a una concentración que varía de alrededor de 1.000 a 7.000 mEq/l, citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a 900 mEq/l, y por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato a una concentración total que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l.

En una descripción preferida, se mezclan fuentes de agua, cloruro, citrato, acetato y cationes fisiológicamente aceptables para proporcionar una composición que tiene agua, cloruro a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l; acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, magnesio a una concentración de menos de alrededor de 100 mEq/l; y glucosa a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l, en la que la composición satisface o sobrepasa el estándar de calidad de la AAMI fijado para el dializado.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición de dializado. La composición de dializado se

prepara preferentemente de la composición precursora de dializado descrita anteriormente añadiendo agua de tratamiento y una base, preferentemente bicarbonato, a la composición precursora. Al añadir agua y base, la composición precursora de dializado proporciona una composición apropiada para realizar la diálisis.

5 Por ejemplo, se puede añadir concentrado de bicarbonato o concentrado de bicarbonato diluido a la composición precursora de dializado, o composición precursora de dializado diluida, para proporcionar una composición de dializado. Típicamente, una parte en volumen de composición precursora de dializado se diluye con entre 33 y 45 partes de concentrado básico diluido, para proporcionar la composición de dializado. El precursor de dializado contendrá citrato (como ingrediente ácido principal del concentrado ácido), bicarbonato (como ingrediente básico principal del concentrado básico) y anión tampón seleccionado preferentemente de acetato y/o lactato.

10 La composición de dializado contiene ingredientes que incluyen agua tratada; cloruro a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 200 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 0,5 a alrededor de 30 mEq/l; por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 4,5 mEq/l; bicarbonato; y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable.

15 La composición de dializado incluye uno o más azúcares seleccionados de glucosa (preferentemente dextrosa), poli(glucosa) (preferentemente, poli(dextrosa), por ejemplo, icodextrina), y fructosa a una concentración de menos de alrededor de 45 g/l. En su lugar, o además de azúcar, la composición de dializado puede contener uno o más aminoácidos. Preferentemente, la composición de dializado contiene agua que satisface o sobrepasa los requerimientos de pureza establecidos por la AAMI para el dializado y todos los demás componentes tienen por lo menos una pureza de grado USP. En otra realización preferida, la composición de dializado tiene un pH de
20 alrededor de 5 a alrededor de 8,5 a una temperatura de alrededor de 25°C a alrededor de 40°C, y más típicamente tiene un pH de alrededor de 6,4 y 7,6 a este intervalo de temperatura, y preferentemente tiene un pH de alrededor de 7,2 a alrededor de 7,4.

25 La composición de dializado contiene ingredientes que incluyen agua, cloruro a una concentración que varía de alrededor de 40 a alrededor de 150 (más preferentemente, de alrededor de 60 a alrededor de 120) mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 4,5 (más preferentemente, de alrededor de 2 a alrededor de 3) mEq/l; acetato y/o lactato a una concentración total que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 4,0 (más preferentemente, de alrededor de 0,2 a 0,5) mEq/l; bicarbonato a una concentración que varía de alrededor de 25 a alrededor de 45 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 60 a alrededor de 190 (más preferentemente, de alrededor de 70 a
30 alrededor de 150) mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, y magnesio a una concentración de menos de alrededor de 2 mEq/l; y glucosa (preferentemente, dextrosa) a una concentración de menos de alrededor de 45 (preferentemente, menos de alrededor de 8) g/l, en la que la composición combinada satisface o sobrepasa el estándar de calidad de la AAMI fijado para el dializado.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para formar una composición de dializado. En una descripción preferida, el método incluye combinar la composición precursora de dializado, como se describe anteriormente, con un concentrado básico, preferentemente un concentrado básico de bicarbonato, y agua tratada según sea necesario para proporcionar las concentraciones prescritas de solutos en el dializado. El concentrado básico contiene agua, bicarbonato, y tiene un pH de más de 7. El pH será mayor de 7 debido a la presencia en el
40 concentrado de una o más "bases". El concentrado básico se usa actualmente en la mayoría de las clínicas de diálisis. La base en un concentrado básico típico es bicarbonato, también conocido como hidrogenocarbonato, que tiene la fórmula química HCO_3 . El bicarbonato lleva una carga negativa neta, y por consiguiente estará asociado a una especie positivamente cargada. Las especies positivamente cargadas apropiadas incluyen cationes metálicos fisiológicamente aceptables tales como las formas catiónicas de sodio, potasio, calcio y magnesio.

45 La base de la que se prepara casi universalmente el concentrado básico en las clínicas de diálisis es bicarbonato de sodio, y esta es la base preferida en las presentes composiciones y métodos. El concentrado de bicarbonato en un dializado es preferentemente de alrededor de 25 a 40 mEq/l. La base de acetato no es una base preferida.

Opcionalmente, el bicarbonato de sodio en un concentrado básico se puede remplazar, en parte, con una base fisiológicamente aceptable diferente. La porción aniónica de un reemplazo apropiado para el bicarbonato de sodio
50 puede ser, por ejemplo, carbonato, lactato, citrato y acetato. Por consiguiente, la base para un concentrado básico se puede seleccionar de las formas de sal de cualquiera de bicarbonato y, opcionalmente, carbonato, lactato, citrato y acetato. También estarán presentes en las formas de sal uno o más cationes fisiológicamente aceptables seleccionados de sodio, potasio, calcio y magnesio. Estas sales y ácidos son electrónicamente neutros, es decir, hay un número igual de cargas negativas y positivas.

55 Preferentemente, la composición precursora de dializado y el concentrado básico se mezclan para llegar a una composición de dializado que contiene ingredientes que incluyen agua, cloruro a una concentración que varía de alrededor de 40 a alrededor de 150 (más preferentemente, de alrededor de 60 a alrededor de 120) mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 4,5 (más preferentemente, de alrededor de 2 a alrededor de 3) mEq/l; acetato y/o lactato a una concentración total que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de

4,0 (más preferentemente, de alrededor de 0,2 a 0,5) mEq/l; bicarbonato a una concentración que varía de alrededor de 25 a alrededor de 45 mEq/l, por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 60 a alrededor de 190 (más preferentemente, de alrededor de 70 a alrededor de 150) mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, y magnesio a una concentración de alrededor de 2 mEq/l; y glucosa (preferentemente, dextrosa) a una concentración de menos de alrededor de 45 (preferentemente, menos de alrededor de 8 g/l), en la que la composición combinada satisface o sobrepasa el estándar de calidad de la AAMI fijado para el dializado. Se podrían usar típicamente concentraciones más altas de citrato cuando se infunde típicamente a un paciente con exceso de calcio.

10 En las composiciones de dializado, la composición precursora que contiene citrato se combina con el concentrado básico para llegar a una composición final de dializado que tiene un pH en el intervalo fisiológico de 5 a 8,5, y preferentemente de alrededor de 7,2 a alrededor de 7,4.

15 La presente invención proporciona una composición de concentrado ácido acuoso útil en hemodiálisis que contiene, como mínimo, agua, cloruro, citrato, y cationes para proporcionar una composición neutra (es decir, sin carga neta), pero no contiene nada de bicarbonato, acetato o lactato. El agua es "agua tratada" como se define aquí, o un agua de incluso mayor pureza, y cada uno del cloruro y citrato es de calidad de grado USP o mejor (por ejemplo, grado de reactivo, preferentemente por lo menos de pureza del 99%).

20 La composición de concentrado ácido acuoso contiene cloruro a una concentración de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000, preferentemente de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 200, preferentemente de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l; y suficientes cationes fisiológicamente aceptables para proporcionar una composición neutra (es decir, sin carga neta), en la que la composición tiene un pH de menos de 4, preferentemente entre alrededor de 2 y alrededor de 3, y más preferentemente de alrededor de 2,2 a 2,8, y no contiene nada de bicarbonato, acetato o lactato.

25 Aunque esta composición de concentrado ácido acuoso no contiene nada de bicarbonato, acetato o lactato, se emplea aun útilmente en la preparación de dializado. Por ejemplo, proporciona una disolución patrón conveniente a la que se pueden añadir bases y/o sales. Dado que es un líquido, se emplea convenientemente como concentrado ácido en dializadores tradicionales que emplean el mecanismo de bombeo proporcional de tres corrientes para preparar dializado. Se debe tener cuidado, sin embargo, cuando se combina la base, tal como bicarbonato, con la composición de concentrado ácido acuoso, para que se obtenga el pH deseado del dializado final.

30 En una realización relacionada, la invención proporciona un método para preparar dializado, en el que una disolución básica que contiene agua y por lo menos uno de bicarbonato, carbonato, acetato, lactato, y citrato que tiene un pH mayor de 7 se mezcla con la composición de concentrado ácido acuoso descrita anteriormente, es decir, una disolución ácida que tiene un pH de menos de 4 que contiene, como mínimo, cloruro, citrato, y cationes que proporcionan una composición electrónicamente neutra, en la que esta disolución ácida no contiene nada de bicarbonato, acetato o lactato. Según este método, las cantidades relativas de disoluciones ácidas y básicas que se combinan se deben ajustar cuidadosamente para conseguir un pH de dializado deseado, en todo momento a lo largo de una sesión de tratamiento de diálisis. Típicamente, ese pH de dializado deseado está dentro del intervalo de 6,8 a 7,8.

40 Aunque las composiciones de hemodializado que contienen ácido cítrico son conocidas en la técnica, véase la patente de EE.UU. 5.252.213 de Ahmad et al, tales composiciones se describen en forma de pelets secos (u otra forma de tipo sólido) que se disuelven en agua para proporcionar la composición de hemodializado. Esas composiciones proporcionan una fuente conveniente de todos los componentes de una composición de hemodializado, y se pretende que se combinen con agua y esencialmente ningún otro ingrediente, antes de ser usadas en un tratamiento de hemodiálisis. De este modo, cada pelet contiene tanto los componentes ácidos como los básicos de una composición de hemodializado lo que asegura el pH del hemodializado resultante.

45 La presente invención prepara un concentrado ácido acuoso que se puede usar en la preparación de hemodializado o dializado peritoneal. El concentrado de ácido cítrico se desea que se combine con agua tratada y concentrado básico, como es actualmente la práctica en las clínicas de diálisis, para dar la composición de dializado. En las clínicas, el pH del concentrado básico, que típicamente contiene bicarbonato de sodio, puede variar ampliamente y afectar al pH del dializado resultante. Por lo tanto, cuando se usa un concentrado ácido que contiene ácido cítrico de la manera según la presente invención, el concentrado debe contener un agente tampón para mantener el pH de dializado resultante dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable predeterminado a lo largo de la duración del tratamiento de diálisis. Se requiere el tampón porque incrementar la cantidad de ácido cítrico para rebajar el pH del dializado puede provocar una disminución significativa de la concentración de calcio en suero. Esta necesidad de un tampón con el concentrado de ácido cítrico es una desviación de la práctica en la técnica.

55 La mayor parte de los dializados en uso hoy en día usan ácido acético como agente de acidificación para mantener el pH del dializado final dentro de un intervalo fisiológicamente aceptable. Como se advirtió anteriormente, el "concentrado ácido" que se usa en la mayor parte de los tratamientos de hemodiálisis hoy en día se transporta en forma de líquido. El concentrado está en forma líquida porque el ácido acético es un ácido líquido. Aunque esta

disolución es mucho más concentrada que el dializado final que se usa realmente para purificar la sangre de un paciente (puede ser tanto como 45 veces más concentrada), aún tres cuartas partes de su peso y volumen es agua. La presente invención utiliza ácido cítrico, en lugar de ácido acético, como principal material ácido en un concentrado ácido.

5 En un concentrado ácido que contiene citrato, el citrato estará principalmente en la forma de ácido cítrico. Hay ciertas ramificaciones de usar ácido cítrico en un concentrado ácido para dializado. Por ejemplo, el ácido cítrico forma citrato en la sangre que se une con el magnesio y calcio libres. De hecho, la fuerte unión de calcio con citrato se usa en los bancos de sangre para evitar la coagulación de la sangre donada. Aunque el nivel de ácido cítrico usado en el dializado de la presente invención es solo una fracción (menos de un cuarto) de la cantidad necesaria para conseguir una anticoagulación medible, la prudencia médica dicta usar la mínima cantidad de ácido cítrico posible en un dializado para minimizar la unión de calcio no deseada en la sangre. Cuando se prepara dializado a partir de una dilución x45 de precursor de dializado, y el precursor de dializado tiene concentraciones dentro del intervalo de 200-900 mEq/l, entonces el precursor preferentemente tiene elevados niveles de calcio y/o magnesio para compensar el grado en el que el citrato se unirá al calcio y magnesio en suero.

10 15 La cantidad de citrato presente en el concentrado ácido de la invención debe ser la mínima cantidad necesaria para conseguir un pH final del dializado dentro del intervalo de 7,2 a 7,4. Hemos encontrado que usando alrededor de 7 gramos de ácido cítrico por litro de agua en un concentrado ácido (que proporciona una concentración igual a 2,4 mEq/l) minimizaría la unión de calcio y conseguiría un pH aceptable del dializado

20 Sin embargo, el uso de citrato en un concentrado ácido condujo a un problema intermitente cuando se usó dializado en un establecimiento clínico. Generalmente, al final de una sesión de diálisis (usualmente en la última hora de tratamiento) en algunas máquinas de diálisis sonaría una alarma debido al alto pH. Este problema se localizó en la disolución básica.

25 El bicarbonato es el material básico presente en la mayor parte de las disoluciones básicas. En la mayor parte de las clínicas de diálisis, la disolución de bicarbonato es preparada por el personal clínico justo antes de su uso. El procedimiento a menudo puede implicar verter una cantidad predeterminada de bicarbonato de sodio (típicamente un envase) en una jarra, añadir una cantidad medida de agua y mezclar manualmente (usualmente agitando el recipiente). Cualquiera, alguno o todos los siguientes factores pueden provocar variaciones en el pH del bicarbonato respecto al estándar esperado: la cantidad de agua añadida puede ser más o menos de la especificada, la mezcla puede ser insuficiente para disolver completamente todo el polvo de bicarbonato de sodio, el recipiente se podría dejar reposando durante un periodo antes de usarlo, o el paciente tiene un largo tratamiento de diálisis.

30 Cuando se mide cuidadosamente y se mezcla adecuadamente el bicarbonato, el pH de la disolución concentrada era 7,85 ($\pm 0,05$). Sin embargo, en la práctica, las muestras de bicarbonato concentrado que se preparan por el personal clínico tenían un intervalo de valores de pH de 7,78 a 8,13. Además, se encontró que el pH de los concentrados de bicarbonato residual que se acababan de usar para un tratamiento de hemodiálisis variaba de 7,9 a 8,24. Especulamos que esta variación de pH, lo más notablemente observada en dializado "gastado", puede ser de uno cualquiera de, o de una combinación de, los siguientes factores:

35 . Se añadió agua insuficiente al concentrado básico, provocando una concentración más alta de la deseada de bicarbonato.

40 . Una mezcla inadecuada del polvo y agua, permitiendo alguna precipitación del polvo y por lo tanto una disolución de bicarbonato más concentrada y la elevación del pH final en el tratamiento de diálisis (instante en el que el polvo se ha disuelto completamente)

. El concentrado de bicarbonato desprende dióxido de carbono con el tiempo, provocando por ello el aumento lento del pH.

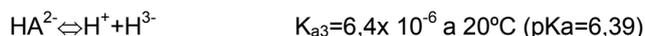
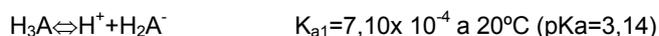
45 Un modo de asegurarnos contra la elevación del pH hasta el umbral de alarma durante un tratamiento de diálisis es incrementar la cantidad de ácido usado, lo que provoca un dializado más ácido. Sin embargo, incrementar la cantidad de ácido cítrico incrementa también la cantidad de unión de calcio - por consiguiente este planteamiento se debe usar con precaución. Un planteamiento alternativo adoptado según la presente invención es mitigar los efectos de un incremento del pH del dializado que está provocado por una elevación del pH del concentrado de bicarbonato, por medio de la inclusión de un agente tampón en el concentrado ácido.

50 Se seleccionaron acetato y/o lactato como los agentes tampón preferidos. Cada uno de estos aniones se encuentra naturalmente en la sangre de los pacientes de diálisis. El acetato de sodio es un tampón preferido porque contiene los mismos ingredientes, sodio y acetato, que hay en virtualmente todos los dializados actuales (proporcionados por el cloruro de sodio y el ácido acético).

5 Sorprendentemente, no hay una relación lineal entre la cantidad de tampón de acetato de sodio presente en el concentrado ácido y el pH de la disolución de dializado final. Se puede esperar que añadiendo cantidades crecientes de este tampón ácido a un concentrado ácido provocaría una disminución lineal en el pH de la disolución final. Sin embargo, este no es el caso. Dentro de un estrecho intervalo el acetato de sodio provoca una disminución significativa en el pH del dializado. Sin embargo, esta acción tampón del acetato de sodio se observa sólo cuando el pH del bicarbonato excede de 8,0. A valores más altos de pH del concentrado de bicarbonato, la acción tampón del acetato es más evidente.

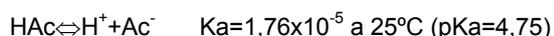
10 Este efecto se muestra en la Figura. El diagrama de la Figura ilustra el pH del dializado resultante que se obtiene usando una concentración de bicarbonato relativamente alta a pH 8,14 combinado con agua tratada y el precursor de dializado de la presente invención usando 2,4 mEq/l de citrato e incrementando la concentración de acetato de sodio de 0 a 3,5 gramos por litro. Como se muestra en la Figura, incrementar la concentración de acetato de sodio más allá de cierto punto no incrementa la acción tampón del acetato de sodio ni hace la acción tampón evidente a valores más bajos de pH de bicarbonato. Aunque no se desea estar vinculados a la teoría, se sugiere lo siguiente para explicar el sorprendente efecto de usar acetato en los concentrados ácidos de la invención.

15 El ácido cítrico es un ácido multiprótico, contiene tres átomos de hidrógeno lábiles que pueden contribuir a la acidez de una disolución. Hay un equilibrio separado asociado con la liberación de cada ion hidrógeno:

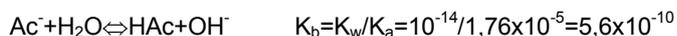


20 En las que A representa el anión citrato. A un pH mayor de 7 casi todo el ácido cítrico está disociado y las especies predominantes son H^+ y A^{3-} .

El ácido acético es un ácido monoprótico, es decir, contribuye sólo con un átomo de hidrógeno lábil a la disolución y hay sólo una constante de equilibrio para el equilibrio:

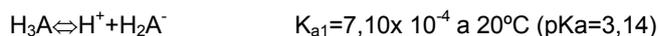


25 en la que Ac representa el anión acetato. Cuando se introduce acetato de sodio (AcNa) en la disolución acuosa se disuelve completamente en iones sodio (Na^+) y iones acetato (Ac^-). El sodio se considera que es un ion "espectador" - no participa en ningún equilibrio. El anión acetato sufre hidrólisis:

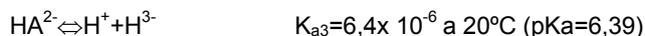


30 Un tampón es una disolución cuya composición está diseñada para resistir cambios de pH. Se pueden añadir pequeñas cantidades de ácido o base a un tampón y el pH cambiará muy poco. Estas afirmaciones implican que las disoluciones tampón son capaces de reaccionar tanto con H^+ (escrito también comúnmente como H_3O^+) como con iones OH^- . Dos tipos comunes de disoluciones tampón son aquellas que contienen (1) un ácido débil más una sal del ácido débil, y (2) una base débil y una sal de la base débil. Un tipo menos común contiene un ácido débil (por ejemplo, ácido cítrico) y una sal de otro ácido débil (por ejemplo, acetato de sodio que es derivada de ácido acético).

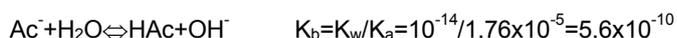
35 Para disoluciones acuosas simples, la acción tampón se puede calcular a menudo basada en datos disponibles, específicamente: concentración de ácido, concentración de sales, temperatura y constantes de equilibrio apropiadas, K_i . La situación con los concentrados ácidos y los dializados de la presente invención es más compleja. Se introducen equilibrios adicionales por la adición de calcio (Ca) y magnesio (Mg) al dializado. Estos iones metálicos tienen sus propios equilibrios con los iones carbonato, acetato y citrato. Las constantes de equilibrio K_i para algunos de los equilibrios no están disponibles y de este modo su impacto en el pH de una formulación de dializado no se puede predecir absolutamente. Se puede usar en la formulación del dializado la medida directa del pH de la disolución por métodos volumétricos. Los equilibrios predominantes en la disolución se dan por (no es una lista exhaustiva):



45 $\text{H}_2\text{A}^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HA}^{2-} \quad K_{a2} = 1,68 \times 10^{-5} \text{ a } 20^\circ\text{C} \text{ (pKa}=4,77)$

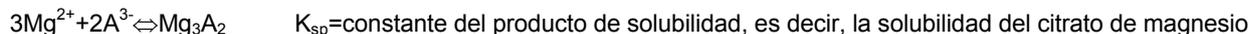
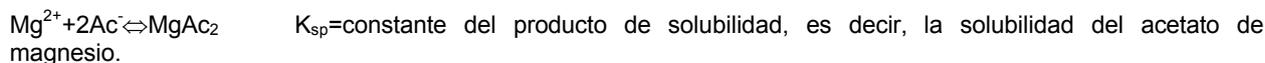
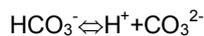


en las que A representa el anión citrato.

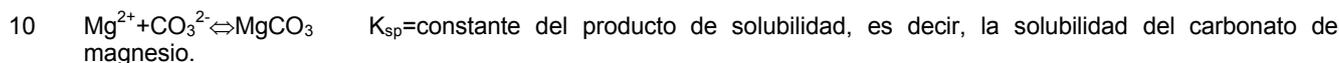


en la que Ac representa el anión acetato.

50 $\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{OH}^- \quad K_w = 10^{-14} \text{ a } 25^\circ\text{C} \text{ (escrita también } 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{OH}^-)$



Dado que la especie A^{3-} predomina a pH por encima de 7,0, no se consideran los equilibrios de calcio y magnesio con iones citrato inferiores (HA^{2-} y H_2A^-)



Si todas las constantes y concentraciones fueran conocidas para 37°C, entonces con las ecuaciones anteriores se podría formar una matriz y se podría obtener, por cálculo, el pH y la acción tampón. La situación está adicionalmente restringida por el requerimiento de mantener el pH dentro del intervalo fisiológico (especialmente cerca del final de la diálisis cuando el pH del concentrado de bicarbonato tiende a elevarse). Normalmente, esto se podría conseguir con la adición de más ácido (cítrico), sin embargo, esto está descartado por la necesidad de mantener la concentración de iones citrato (del ácido cítrico) tan baja como sea posible. Como se discutió anteriormente, esto se requiere debido a la tendencia del calcio y magnesio a combinarse con los iones citrato rebajando de este modo los niveles de calcio y magnesio en suero hasta niveles clínicamente inaceptables. La solución a este problema se encuentra en la selección del tampón de los solicitantes.

No se usa citrato de sodio en el tampón debido a la necesidad anteriormente mencionada de mantener una concentración total de ion citrato aceptablemente baja. Se puede usar acetato o lactato debido a (1) su acción tampón apropiada, (2) su coste, (3) los iones acetato (que son preferidos) ya se usan (de ácido acético) en formulaciones de dializado y de este modo no se introducen nuevas variables en la química del dializado.

La acción tampón se manifiesta ella misma rebajando el pH del dializado a niveles no de alarma cuando el pH del bicarbonato es alto - bien por mezcla incorrecta o por el paso del tiempo desde la mezcla. Cuando el pH del bicarbonato es apropiado, el tampón está presente, pero es transparente para el funcionamiento del dializado. Cuando se usaron disoluciones de concentrado de bicarbonato con un $\text{pH} < 8,0$ la acción tampón no era evidente. Cuando se usaron disoluciones de concentrado de bicarbonato con $8,1 < \text{pH} < 8,3$, la acción tampón era evidente (véase la Figura). La acción tampón es particularmente evidente para concentraciones de acetato de sodio entre 0,5 y 3,0 g por litro de concentrado ácido, en el que este es un intervalo preferido para los concentrados ácidos de la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones que contienen citrato particularmente apropiadas para diálisis peritoneal (PD). Estas composiciones pueden estar en forma sólida o líquida, es decir, una mezcla de ingredientes secos, que es un precursor del dializado peritoneal, o una disolución de varios solutos, que ella misma es un dializado peritoneal. La mezcla de ingredientes secos contiene, como mínimo, cloruro, citrato, bicarbonato y dextrosa, junto con una o más especies catiónicas que proporcionan una composición neutra (es decir, sin carga neta). La forma de disolución de la composición de PD contiene, como mínimo, agua además de los ingredientes mínimos listados anteriormente requeridos para la composición seca. En forma sólida o líquida, las composiciones que contienen citrato ácido apropiadas para diálisis peritoneal son estériles.

El dializado peritoneal de la presente invención (es decir, el dializado de disolución de PD) contiene agua además de los siguientes ingredientes, en las cantidades indicadas, en el que las cantidades se expresan en mEq por litro de la disolución de PD: citrato (0,5-6, preferentemente 1,5-4,5, más preferentemente 2-3); cloruro (20-200, preferentemente 40-150, más preferentemente 60-120); y bicarbonato (5-100, preferentemente 10-70, más preferentemente 30-40). Además, la forma de disolución de la composición de PD contiene glucosa a una concentración, en g por litro de la forma de disolución, de 10-100, preferentemente 20-80, más preferentemente 40-60. Además, la forma de disolución de la composición de PD contiene un número suficiente de cationes fisiológicamente aceptables para neutralizar todo el citrato, cloruro, bicarbonato, y cualquier otra especie aniónica de pueda estar presente en la composición. Este dializado de disolución de PD es estéril, como se requiere para todo dializado aprobado para diálisis peritoneal por la U.S Food & Drug Administration.

En una realización preferida, la forma de disolución de la composición de PD contiene acetato y/o lactato, en la que en total estos dos aniones están presentes en una cantidad, expresada en mEq por litro de disolución de PD, de 0,01-10, preferentemente 0,1-1, más preferentemente 0,25-0,75. Las especies catiónicas presentes en la disolución de PD están esencialmente dentro de los mismos intervalos de concentración que se describen previamente aquí para las especies catiónicas (es decir, sodio, magnesio, calcio y potasio) en las composiciones de hemodiálisis.

La presente invención proporciona una composición seca que, al combinarla con agua estéril, generará el dializado de disolución de PD descrito anteriormente. Esta composición seca es ella misma estéril. Según un planteamiento, tal composición seca se puede describir en gramos de un ingrediente específico por cada gramo de citrato. Usando estos términos, la composición seca contiene cloruro en una cantidad de 5-50, preferentemente 10-40, más preferentemente 20-30; bicarbonato en una cantidad de 1-50, preferentemente 5-30, más preferentemente 10-20; y glucosa en una cantidad de 100-600; preferentemente 150-500, más preferentemente 200-350, en la que cada uno de estos valores son gramos por 1 gramo de citrato. Al calcular estas cantidades, los pesos fórmula para el citrato, cloruro y bicarbonato son 189,1 g/mol, 35,5 g/mol y 61,0 g/mol, respectivamente, en las que cada cloruro y bicarbonato lleva una única carga, mientras que el citrato lleva un carga triple. La composición de PD seca contiene suficientes especies catiónicas para proporcionar una composición neutra (sin carga neta). Además, el pH de la disolución resultante estará dentro de un intervalo fisiológicamente tolerable, preferentemente dentro del intervalo 6,4-7,6.

Según otro planteamiento, el contenido de la composición de PD seca se puede describir como el número de miliequivalentes de una especie cargada específica presente en la composición por cada miliequivalente de citrato presente en la composición. En estos términos, la composición seca contiene cloruro en una cantidad que varía de 1-200, preferentemente 10-100, más preferentemente 30-50 mEq; y bicarbonato en una cantidad que varía de 1-50, preferentemente 5-30; mas preferentemente 10-20 mEq. Además, la composición de PD seca contiene glucosa en una cantidad de 100-600; preferentemente 150-400, más preferentemente 200-300, en la que cada uno de estos valores son gramos por 1 gramo de citrato.

Tanto el dializado peritoneal como su precursor seco son necesariamente estériles para ser útiles en diálisis peritoneal. Por consiguiente, la preparación de cada una se realiza necesariamente en condiciones estériles, y/o la composición resultante se vuelve estéril por tratamiento de esterilización apropiado. Según una realización, la composición de PD seca se prepara combinando cloruro de sodio (5,67 g), cloruro de calcio dihidrato (0,26 g), cloruro de magnesio hexahidrato (0,10 g), bicarbonato de sodio (2,94 g), ácido cítrico anhidro (0,15 g), acetato de sodio trihidrato (0,041 g) y dextrosa (42,5 g), en la que cada uno de los productos químicos listados está en forma estéril, y el procedimiento de combinación se realiza en un medio estéril. Esta composición seca contiene 0,15 g de citrato, 3,6 g de cloruro, 2,1 g de bicarbonato y 42,5 g de glucosa que, por cada gramo de citrato, son 24 g de cloruro, 14 g de bicarbonato y 283 g de dextrosa, y por cada miliequivalente de citrato son 42 mEq de cloruro y 14,5 mEq de bicarbonato.

La composición de PD seca, y el dializado peritoneal preparado de ella, se describen con respecto a las especies aniónicas porque cada especie aniónica se puede introducir en la composición en cualquier forma seca que es fisiológicamente aceptable y contiene la especie aniónica de interés. De este modo, por ejemplo, el "citrato" se puede introducir en la composición seca en cualquier forma seca que contiene citrato. Los ejemplos son ácido cítrico (anhidro), ácido cítrico monohidrato, citrato de trisodio, sal de disodio de ácido cítrico sesquihidrato, sal de monosodio de ácido cítrico, sal de tripotasio de ácido cítrico monohidrato, etc.. Similarmente, cada bicarbonato y cloruro se puede introducir simultáneamente con cationes seleccionados de sodio, potasio, magnesio y calcio y puede estar en forma anhidra o hidrato. Por consiguiente, la composición seca se describe con respecto al "cloruro", "citrato" y "bicarbonato" en lugar de especificar cualquier sal particular o su forma protonada.

El cloruro está presente en la composición seca en forma de una sal. Las sales de cloruro apropiadas incluyen, sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y cloruro de magnesio: Una sal de cloruro preferida es cloruro de sodio.

El citrato está presente en la composición seca en forma de un ácido y/o una sal. El ácido cítrico es una forma ácida apropiada de citrato. El citrato de trisodio, citrato de tripotasio y citrato de calcio (es decir, dicitrato de tricalcio) son todas formas apropiadas de sal de citrato. El citrato puede estar en forma mixta de ácido/sal, es decir, complejo simultáneamente a uno o más protones y uno o más cationes metálicos. Los ejemplos típicos de citrato en forma mixta de ácido/sal incluyen, sin limitación, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, e hidrogenocitrato de disodio. Un citrato preferido es ácido cítrico.

El bicarbonato está presente en la composición seca en forma de una sal. Las sales de bicarbonato apropiadas incluyen, sin limitación, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. Una sal de bicarbonato preferida es bicarbonato de sodio.

La glucosa es un componente de la mayoría de los dializados peritoneales actualmente usados, y se incorpora en el dializado peritoneal (y su precursor) de la presente invención para proporcionar los beneficios que se sabe que proporciona la glucosa a los dializados peritoneales. Por ejemplo, la glucosa es principalmente útil como un agente osmótico, como se discutió previamente, y se reconoce también que mitiga algunos de los efectos secundarios indeseables de la diálisis peritoneal. La glucosa puede proporcionar también algún suplemento nutricional al sujeto que se somete al tratamiento de diálisis. El isómero de glucosa más típico actualmente usado en diálisis peritoneal es dextrosa, es decir, α -D-glucosa. Este es un material comercial comúnmente usado, y está disponible tanto en forma hidratada como anhidra. Se pueden usar cualquiera de las formas en la presente composición de PD.

Aunque la composición seca será seca al tacto, puede contener algo de agua. Por ejemplo, varias de las sales y

ácidos mencionados anteriormente como ingredientes apropiados para la composición de PD seca están comercialmente disponibles en forma hidratada. Tales formas hidratadas se usan apropiadamente para preparar la composición de PD seca proporcionada aquí. Cada uno de los anteriormente mencionados ingredientes de la composición de PD seca están disponibles de muchas casas de suministro comercial. Véase, por ejemplo, Sigma-Aldrich (<http://www.sigmaaldrich.com>). Preferentemente, los ingredientes son de pureza de grado USP (United States Pharmacopeia) o más alta, que se reconoce generalmente como una pureza de por lo menos alrededor de 95%.

Pueden estar presentes ingredientes opcionales en la composición de PD seca. Los ingredientes opcionales apropiados incluyen, sin límite, aminoácidos.

La composición de PD seca se prepara fácilmente mezclando conjuntamente cantidades pesadas de los distintos ingredientes estériles secos en condiciones estériles. La mezcla se consigue fácilmente agitando una combinación de los ingredientes hasta que da como resultado una mezcla homogénea. La mezcla seca prepesada se puede envasar en envases herméticamente sellados para conveniencia del transporte, y para permitir que un técnico prepare más fácilmente una disolución a partir de la composición seca.

La tecnología de polvo de dializado seco de la presente invención permite la preparación de dializado peritoneal. Este aspecto de la invención crea un dializado peritoneal único usando, en una realización preferida, ácido cítrico como acidificante, dextrosa a concentraciones que exceden de 2,0% y bicarbonato como anión básico. Otros ingredientes incluirían agua así como cloruro, sodio, potasio, magnesio y calcio, que podrían estar todos incluidos a los intervalos de concentración especificados para el dializado de hemodiálisis. El dializado peritoneal no requeriría precursor (distinto del polvo seco) dado que los volúmenes de dializado usado por tratamiento son sólo una pequeña fracción de las cantidades usadas en hemodiálisis. Preparar el dializado peritoneal justo previamente a su uso (es decir, añadiendo agua estéril al polvo de PD seco estéril) permitiría el uso de bicarbonato como anión básico. Normalmente, no se puede usar bicarbonato en PD porque los disoluciones de él con ácido cítrico no tienen suficiente estabilidad a largo plazo para permitir el almacenamiento. Para superar este problema de estabilidad, las composiciones de PD actualmente usadas contienen típicamente lactato (en lugar de bicarbonato) como anión básico. Sin embargo, algunas profesiones de atención sanitaria prefieren bicarbonato como anión básico, y la presente invención se refiere a esa necesidad.

El orden preciso en el que se combinan el agua estéril y los ingredientes secos no es importante. Como una opción, se puede añadir agua estéril a la composición de PD estéril descrita anteriormente. Como otra opción, se puede proporcionar un volumen deseado de agua estéril, y a este se puede añadir cada uno de los diversos otros ingredientes (estériles) de la composición de PD en disolución. Típicamente, la disolución final se debe mezclar o de otro modo agitar, por ejemplo, agitada para formar una composición homogénea. El "Handbook of Dialysis" 2nd Ed. Dangirdas, J.T. and Ing T.S., eds. (Little, Brown, Boston, 1994) proporciona una extensa discusión de diálisis peritoneal (así como de hemodiálisis).

Efectos fisiológicos

El ácido cítrico se identificó como un potencial agente acidificante para dializado porque es un ácido fisiológico barato. Además, tiene una extensa historia de uso en los bancos de sangre y también se ha usado con éxito para la anticoagulación regional en hemodiálisis. Ambos de estos usos previos están basados en el efecto de unión con calcio del ácido cítrico. Se observa empíricamente que la sangre se coagulará si la concentración de calcio libre en la sangre está por encima de cierta concentración crítica. A medida que se añade ácido cítrico a la sangre, el citrato se une con el calcio libre y reduce su concentración. Cuando se reduce la concentración de calcio libre hasta un cierto punto, la sangre ya no se coagulará.

En la presente invención, se emplea ácido cítrico en el dializado como agente de acidificación para reducir el pH del dializado. Sin embargo, usar más de alrededor de 2,4 mEq/l de ácido cítrico en el dializado puede provocar una disminución significativa de la concentración de calcio en suero, que puede ser clínicamente indeseable. Al nivel de 2,4 mEq/l de ácido cítrico en el dializado, el incremento de la concentración de citrato en sangre es típicamente suficientemente pequeño para no causar ningún efecto perjudicial apreciable en el comportamiento de coagulación de la sangre. Ciertamente, típicamente no hay un incremento medible en el tiempo de coagulación de un paciente por encima del ya conseguido con su medicina de anticoagulación normal, heparina.

Generalmente, los pacientes con fallo renal padecen acidosis crónica. Sus riñones no pueden librar al cuerpo de los iones H^+ producidos durante el metabolismo normal. Como consecuencia, sus cuerpos usan excesivas cantidades de bicarbonato para tamponar el exceso de iones H^+ . Debido al constante uso de bicarbonato para neutralizar el ácido, estos pacientes tienen niveles más bajos de lo normal de bicarbonato (dióxido de carbono) cuando llegan para su tratamiento de diálisis. Tradicionalmente, el tratamiento de diálisis busca corregir un problema de acidosis usando un dializado que contiene concentraciones en suero más altas de lo normal de bicarbonato. De este modo, durante el tratamiento, se incrementa el bicarbonato en sangre debido a la difusión de algo de este exceso de bicarbonato a la sangre lo que ayuda a restaurar el bicarbonato total en sangre. Sin embargo, la diálisis tradicional con una concentración de bicarbonato en el dializado de alrededor de 37 mEq/l no es a menudo suficiente para mantener el bicarbonato normal en sangre entre sesiones de diálisis. Consecuentemente, para cuando el paciente vuelve para la siguiente sesión de diálisis, el bicarbonato en sangre está de nuevo por debajo de lo normal. El

dializado de citrato tamponado de la presente invención ha mostrado algún efecto en rellenar los niveles de bicarbonato del cuerpo, ayudando de este modo a tratar la acidosis crónica.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para propósitos de ilustración, no de limitación.

Ejemplos

5 Ejemplo 1

Formulación de concentrado de ácido

Se pesaron cuidadosamente las siguientes cantidades de los productos químicos de grado USP indicados: 262,0 g de cloruro de sodio (PF 58,45), 9,70 g de cloruro de calcio (dihidrato, PF 147,02), 3,40 g de cloruro de magnesio (hexahidrato, PF 203,3), 90,0 g de dextrosa (PF 180,16), 7,0 g de ácido cítrico (anhidro, PF 192,12) y 1,75 g de acetato de sodio (trihidrato, PF 136,08). Los productos químicos se colocaron en un gran vaso calibrado y se añadió agua de calidad AAMI hasta la marca de 900 ml. El vaso se colocó en una placa de agitación y se usó una barra de agitación para agitar los productos químicos y el agua. Después de aproximadamente 10 minutos de agitación, los productos químicos se habían disuelto completamente y la disolución era transparente como el cristal. La barra de agitación se retiró y la disolución se llenó hasta el final con agua de calidad AAMI adicional hasta la marca de 1 litro en el vaso. Se reintrodujo la barra de agitación y se agitó la disolución durante otros 3 minutos.

15 Ejemplo 2

Hemodiálisis

El vaso de disolución tal como se preparó en el Ejemplo 1 se llevó a una máquina de hemodiálisis Fresenius que estaba lista para su uso en modo de ensayo (bypass). En esta configuración la máquina prepara dializado de la misma manera que cuando un paciente está siendo sometido a un tratamiento de diálisis. La conducción de suministro de agua tratada se enganchó a la máquina y se preparó cuidadosamente un recipiente de concentrado de bicarbonato. A continuación se engancharon a la máquina todas las disoluciones y se puso en marcha.

La máquina se dejó funcionar durante 10 minutos con un caudal de diálisis de 800 ml/min para asegurar que las disoluciones preparadas habían llenado completamente sus caminos apropiados a través de la máquina. Adicionalmente, se controló tanto el medidor de conductividad de la máquina como un monitor de conductividad adicional que se había colocado en la conducción de salida del dializado, encontrando que las lecturas estaban dentro del intervalo aceptable (entre 1.310 y 1.330 milisiemens). El pH del dializado mezclado en la máquina se controló tomando muestras del flujo del tubo de salida a varios intervalos que estaban separados 10 minutos en promedio. El pH era 7,4, que estaba dentro del intervalo objetivo de 7,3 a 7,5. Se analizó una muestra del flujo en el laboratorio del Medical Center de la Universidad de Washington para confirmar que las concentraciones en el dializado final estaban todas dentro de intervalos aceptables para hemodiálisis.

Finalmente, después de recibir las aprobaciones apropiadas, el precursor de dializado y el dializado resultante producido por la máquina de hemodiálisis se ensayaron repetidamente en el tratamiento de pacientes reales durante ensayos clínicos del nuevo dializado. A lo largo de los ensayos, incluso con sesiones de diálisis que duran hasta cinco horas, no hubo casos de alarmas de pH anotados.

35 Ejemplo 3

Composición de dializado

Un litro de composición de dializado, excluyendo bicarbonato de sodio, en mEq/l, contiene: sodio, 100,3; cloruro, 104,25; calcio, 2,5; potasio, 1,0; magnesio, 0,75; acetato, 0,3; ácido cítrico, 2,4; y, en g/l, dextrosa, 2,0. La composición química total de esta composición de dializado (que no contenía bicarbonato de sodio) era (en gramos): NaCl (5,822); CaCl₂ 2H₂O (0,139); KCl (0,074); MgCl₂ 6H₂O (0,036); NaC₂H₃O₂ (0,039); C₆H₆O₇ (0,155) y C₆H₁₂O₆ (2).

De lo precedente se apreciará que, aunque se han descrito aquí realizaciones específicas de la invención para propósitos de ilustración, se pueden realizar varias modificaciones sin desviarse del alcance de la invención. Por consiguiente, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones adjuntas.

“Se presentarán ahora las realizaciones preferidas de la presente invención en forma de cláusulas numeradas”

Lo que se reivindica es:

1. Una composición precursora para preparar un dializado tamponado, comprendiendo la composición precursora citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l; un tampón, agua; cloruro a una concentración que varía de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l; y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable.

2. La composición de la cláusula 1, en la que el tampón comprende un anión tampón seleccionado de acetato y lactato.
3. La composición de la cláusula 1, en la que el tampón comprende un anión tampón seleccionado de acetato y lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l.
- 5 4. Una composición precursora para preparar un dializado tamponado, comprendiendo la composición precursora agua; cloruro a una concentración que varía de alrededor de 1,000 a alrededor de 7.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l; por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l; y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable.
- 10 5. La composición precursora de las cláusulas 1-4, que comprende citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l.
6. La composición precursora de las cláusulas 2-5, en la que el anión tampón es acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l.
- 15 7. La composición precursora de las cláusulas 2-5, en la que el anión tampón es lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l.
8. La composición precursora de las cláusulas 1-7, en la que el catión fisiológicamente aceptable se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, sodio, potasio, calcio, magnesio, y sus combinaciones.
9. La composición precursora de las cláusulas 1-8, que comprende adicionalmente un azúcar seleccionado de glucosa, una poli(glucosa), y fructosa a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l.
- 20 10. La composición precursora de las cláusulas 1-9, en la que el citrato está en la forma de por lo menos uno de ácido cítrico y una de sus sales seleccionada del grupo que consiste en dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, citrato de trisodio dihidrato, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de calcio, y citrato de magnesio; en la que el anión tampón acetato está en la forma de por lo menos uno de ácido acético y una de sus sales seleccionada de un grupo que consiste en acetato de sodio, acetato de sodio trihidrato, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de calcio monohidrato, acetato de magnesio, y acetato de magnesio tetrahidrato; y en la que el anión tampón lactato está en la forma de por lo menos uno de ácido láctico, y una de sus sales seleccionada de un grupo que consiste en lactato de sodio, lactato de potasio, lactato de calcio y lactato de magnesio trihidrato.
- 25 11. La composición precursora de las cláusulas 1-10, en la que el agua cumple o excede de los requerimientos de pureza establecidos por la Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) para dializados, y todos los demás componentes tienen por lo menos una pureza de grado de la United States Pharmacopeia (USP)
- 30 12. La composición precursora de las cláusulas 1-11, que tiene un pH que varía de alrededor de 1 a alrededor de 6,5 a una temperatura de alrededor de 15°C a alrededor de 40°C.
- 35 13. La composición precursora de las cláusulas 1-12, que comprende cloruro a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l; acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, y magnesio a una concentración de menos de alrededor de 100 mEq/l; y glucosa a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l, en la que la composición por lo menos satisface el estándar de la AAMI fijado para el dializado.
- 40 14. Una composición de dializado tamponado que comprende agua tratada; cloruro a una concentración que varía de alrededor 20 a alrededor de 200 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 0,5 a alrededor de 30 mEq/l; un tampón; base que incluye bicarbonato; y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable.
- 45 15. Una composición de dializado de la cláusula 14, en la que el tampón comprende un anión tampón seleccionado de acetato y lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 4,5 mEq/l.
16. La composición de dializado de las cláusulas 14-15, en la que la base incluye adicionalmente por lo menos una de carbonato, sal de lactato, sal de citrato, y sal de acetato a una concentración que varía de alrededor de 25 a alrededor de 45 mEq/l.
- 50 17. La composición de dializado de las cláusulas 14-16, en la que el catión fisiológicamente aceptable se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, sodio, potasio, calcio, magnesio, y sus combinaciones.
18. La composición de dializado de las cláusulas 14-17, que comprende adicionalmente un azúcar seleccionado de glucosa, poli(glucosa) y fructosa, a una concentración de menos de alrededor de 45 g/l.

19. La composición de dializado de las cláusulas 14-18, en la que el agua satisface o sobrepasa los requerimientos de pureza establecidos por la AAMI para el dializado y todos los demás componentes tienen por lo menos una pureza de grado USP.
- 5 20. La composición de dializado de las cláusulas 14-19, en la que el pH es de alrededor de 5 a alrededor de 8,5 a una temperatura de alrededor de 25°C a alrededor de 40°C.
- 10 21. La composición de dializado de las cláusulas 14-20, que comprende cloruro a una concentración que varía de alrededor de 60 a alrededor de 120 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 2 a alrededor de 3 mEq/l; acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,2 a alrededor de 0,5 mEq/l; bicarbonato a una concentración que varía de alrededor de 25 a alrededor de 45 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, y magnesio a una concentración de menos de alrededor de 2 mEq/l; y glucosa a una concentración de menos de alrededor de 45 g/l, en la que la composición de dializado satisface o sobrepasa el estándar de calidad de la AAMI fijado para el dializado.
- 15 22. Un método para formar una composición precursora que comprende mezclar agua tratada, cloruro, citrato, por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y/o lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable para proporcionar una composición que tiene cloruro a una concentración que varía de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l, citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l, y por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 150 mEq/l.
- 20 23. El método de la cláusula 22, que comprende citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l.
24. El método de la cláusula 22, en el que el anión tampón es acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l.
- 25 25. El método de la cláusula 22, en el que el anión tampón es lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l.
26. El método de la cláusula 22, en el que el catión fisiológicamente aceptable se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, sodio, potasio, calcio, magnesio, y sus combinaciones.
- 30 27. El método de la cláusula 22, que comprende adicionalmente mezclar la composición precursora de dializado con un azúcar seleccionado de glucosa, poli(glucosa) y fructosa a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l.
- 35 28. El método de la cláusula 22, en el que el citrato está en la forma de por lo menos uno de ácido cítrico o una de sus sales seleccionada del grupo que consiste en dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, citrato de trisodio, citrato de trisodio dihidrato, dihidrogenocitrato de potasio, hidrogenocitrato de dipotasio, citrato de calcio y citrato de magnesio.
29. El método de la cláusula 22, en el que el anión tampón acetato está en la forma de por lo menos uno de ácido acético o una de sus sales seleccionada del grupo que consiste en acetato de sodio, acetato de sodio trihidrato, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de calcio monohidrato, acetato de magnesio, y acetato de magnesio tetrahidrato.
- 40 30. El método de la cláusula 22, en el anión tampón lactato está en la forma de por lo menos uno de ácido láctico o una de sus sales seleccionada de un grupo que consiste en lactato de sodio, lactato potasio, lactato de calcio, y lactato de magnesio trihidrato.
- 45 31. El método de la cláusula 22, que comprende adicionalmente mezclar la composición precursora de dializado con agua tratada, en el que el agua tratada satisface o sobrepasa los requerimientos de pureza establecidos por la AAMI para el dializado, y todos los demás componentes tienen por lo menos una pureza de grado USP.
- 50 32. El método de la cláusula 22, que comprende cloruro a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 70 a alrededor de 150 mEq/l; acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,3 a alrededor de 125 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 2.000 a alrededor de 5.000 mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 250 mEq/l, calcio a una concentración de alrededor de 250 mEq/l, magnesio a una concentración de menos de alrededor de 100 mEq/l; y dextrosa a una concentración de menos de alrededor de 2.700 g/l, en la que la composición satisface o sobrepasa el estándar de calidad de la AAMI fijado para el dializado.
33. Un método para formar una composición de dializado tamponado que comprende mezclar una composición

- precursora de dializado con una disolución acuosa que contiene bicarbonato, comprendiendo la composición precursora del dializado agua tratada, cloruro, citrato, por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato, y por lo menos un catión fisiológicamente aceptable para proporcionar una composición de dializado que tiene cloruro a una concentración que varía de alrededor de 44 a alrededor de 143 mEq/l, citrato a una concentración que varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 30 mEq/l, y por lo menos un anión tampón seleccionado de acetato y lactato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 3,6 mEq/l.
- 5 34. El método de la cláusula 33, en el que la disolución que contiene bicarbonato comprende adicionalmente una base seleccionada de un grupo que consiste en carbonato, lactato, citrato, y acetato a una concentración que varía de alrededor de 25 a alrededor de 45 mEq/l.
- 10 35. El método de la cláusula 33, en el que el catión fisiológicamente aceptable se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, sodio, potasio, calcio, magnesio y sus combinaciones.
36. El método de la cláusula 33, en el que la composición comprende adicionalmente un azúcar seleccionado de dextrosa, icodextrina, y fructosa a una concentración de menos de alrededor de 45 g/l.
- 15 37. El método de la cláusula 33, en el que la composición de dializado comprende cloruro a una concentración que varía de alrededor de 44 a alrededor de 143 mEq/l, citrato a una concentración que varía de alrededor de 1,5 a alrededor de 4,5 mEq/l, el anión tampón de acetato a una concentración que varía de alrededor de 0,01 a alrededor de 3,6 mEq/l; bicarbonato a una concentración que varía de alrededor de 25 a alrededor de 45 mEq/l; por lo menos un catión fisiológicamente aceptable seleccionado de hidrógeno, sodio a una concentración que varía de alrededor de 69 a alrededor de 188 mEq/l, potasio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, calcio a una concentración de menos de alrededor de 5 mEq/l, y magnesio a una concentración de menos de alrededor de 2 mEq/l; y glucosa a una concentración de menos de alrededor de 45 g/l; en el que la composición de dializado satisface o sobrepasa los estándares de calidad de la AAMI fijados para el dializado.
- 20 38. Una composición preparada según el método de la cláusula 22.
39. Una composición preparada según el método de la cláusula 33.
- 25 40. Una composición de concentrado ácido acuoso, que comprende agua, cloruro a una concentración de alrededor de 1.000 a alrededor de 7.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de alrededor de 20 a alrededor de 900 mEq/l; y suficientes cationes fisiológicamente aceptables para proporcionar una composición neutra, en la que la composición tiene un pH de menos de 4, y no contiene nada de acetato, bicarbonato o lactato.
- 30 41. Una composición de dializado peritoneal que comprende agua estéril, citrato a una concentración de alrededor de 0,5-6 mEq/l; cloruro a una concentración de alrededor de 20-200 mEq/l; bicarbonato a una concentración de alrededor de 5-100 mEq/L suponiendo que todas las especies que contienen carbonato están en la forma de bicarbonato, glucosa a una concentración de alrededor de 10-100 g/l; y un número suficiente de cationes fisiológicamente aceptables para neutralizar todo el citrato, cloruro, bicarbonato, y cualquier otra especie aniónica que pueda estar presente en la composición.
- 35 42. Un método para realizar diálisis que comprende combinar una primera disolución con una segunda disolución para formar dializado y realizar hemodiálisis con el dializado, comprendiendo la primera disolución citrato, tampón, y agua, comprendiendo la segunda disolución bicarbonato y agua.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de concentrado ácido acuoso que comprende agua, cloruro a una concentración de 1.000 a 7.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de 20 a 900 mEq/l; y suficientes cationes fisiológicamente aceptables que comprenden calcio para proporcionar una composición neutra, en la que la composición tiene un pH de menos de 4, y no contiene nada de acetato, bicarbonato o lactato.
5
2. La composición de concentrado ácido acuoso de la reivindicación 1, que comprende agua, cloruro a una concentración de 2.000 a 5.000 mEq/l; citrato a una concentración que varía de 70 a 150 mEq/l; y suficientes cationes fisiológicamente aceptables para proporcionar una composición neutra, en la que la composición tiene un pH entre 2 y 3, y no contiene nada de bicarbonato, acetato o lactato.
- 10 3. La composición de concentrado ácido acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que los cationes fisiológicamente aceptables comprenden una combinación de calcio y magnesio.
4. La composición de concentrado ácido acuoso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición tiene un pH entre 2,2 y 2,8, y no contiene nada de bicarbonato, acetato o lactato.
- 15 5. Un método para preparar una composición de dializado acuoso que comprende mezclar el concentrado ácido acuoso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con una disolución básica que contiene agua y por lo menos uno de bicarbonato, carbonato, acetato, lactato y citrato que tiene un pH mayor de 7.
6. Una composición de dializado acuoso preparada según el método de la reivindicación 5 que tiene un pH en el intervalo de 6,8 a 7,8.

