

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 862**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2012 PCT/EP2012/060969**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12175353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2012 E 12726797 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2720700**

54 Título: **Composición precursora de diálisis**

30 Prioridad:

20.06.2011 SE 1150565

21.06.2011 US 201161499209 P

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

27.10.2016

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

P.O. Box 10101

220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

JANSSON, OLOF;
LINDEN, TORBJÖRN y
WIESLANDER, ANDERS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 587 862 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

Composición precursora de diálisis

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención concierne a una composición precursora de diálisis ácida para su uso durante la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada y para una mezcla posterior con agua, un concentrado que contenga sodio y concentrado que contenga bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso. La presente invención
10 concierne además a un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada para su dilución con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato para producir una solución de diálisis lista para usar. Aún más, la presente invención concierne al uso de dicha composición precursora de diálisis ácida para preparar una solución de diálisis ácida concentrada, para preparar una solución de diálisis, una solución para infusión, una solución de sustitución, una solución de lavado o una solución de cebado.

15 ANTECEDENTES

Cuando los riñones de una persona no funcionan adecuadamente se desarrolla una uremia. La diálisis es una técnica de tratamiento bien establecida para la uremia. Esencialmente, la diálisis sustituye de forma artificial las
20 funciones del riñón. Existen dos tipos distintos de diálisis, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

La hemodiálisis implica la extracción de la sangre del cuerpo y su limpieza en un circuito sanguíneo extracorpóreo, y devolver después la sangre limpia al cuerpo. El circuito sanguíneo extracorpóreo incluye un dializador que comprende una membrana semipermeable. La membrana semipermeable tiene un lado de la sangre y un lado del
25 dializado. Las sustancias de desecho y el exceso de fluidos se eliminan de la sangre pasando desde el lado de la sangre de la membrana semipermeable a través de la membrana semipermeable hasta el lado del dializado de la membrana semipermeable.

La hemodiálisis puede llevarse a cabo en tres modos de tratamiento diferentes, hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración. En los tres modos de tratamiento es común que el paciente está conectado por una línea sanguínea a la máquina de diálisis, que extrae de forma continua la sangre del paciente. Después la sangre se pone en contacto con el lado de la sangre de la membrana semipermeable dentro del dializador de forma fluida.
30

En la hemodiálisis, se pone en contacto una solución acuosa denominada solución de diálisis con la superficie opuesta de la membrana, el lado del dializado, de forma fluida. Las sustancias de desecho (toxinas) y los solutos son eliminados / controlados principalmente por difusión. El exceso de fluido se elimina mediante la aplicación de una presión transmembranal sobre la membrana semipermeable. Los solutos y los nutrientes pueden difundir en la dirección opuesta desde la solución de diálisis, a través de la membrana semipermeable y hasta la sangre.
35

En la hemofiltración, no se pone en contacto la solución de diálisis con el lado del dializado de la membrana semipermeable. En su lugar solo se aplica una presión transmembranal sobre la membrana semipermeable, eliminando así los fluidos y las sustancias de desecho de la sangre a través de la pared de la membrana semipermeable y en el lado del dializado de la misma (flujo convectivo). Los fluidos y las sustancias de desecho pasan entonces al drenaje. Para sustituir algunos de los fluidos eliminados se infunde una solución de diálisis de electrolito / tampón correctamente equilibrada (denominada también fluido de infusión o fluido de sustitución) en el
40 circuito sanguíneo extracorpóreo. Esta infusión puede realizarse bien antes del dializador (modo de pre-infusión) o bien después del dializador (modo de post-infusión) o ambos.
45

La hemodiafiltración es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración, un modo de tratamiento que combina el transporte de las sustancias de desecho y el exceso de fluidos a través de la pared de la membrana semipermeable tanto por difusión como por convección. Por lo tanto, aquí se pone en contacto una solución de diálisis con el lado del dializado de la membrana semipermeable de una forma fluida continua, y se usa una solución de diálisis (también denominada fluido de infusión o fluido de sustitución) para la infusión en el circuito sanguíneo extracorpóreo en modo de pre-infusión, en modo de post-infusión o en ambos.
50
55

Para muchos pacientes, la hemodiálisis se realiza durante 3 - 5 horas, tres veces por semana. Normalmente, se lleva a cabo en un centro de diálisis aunque la diálisis en casa también es posible. Cuando se lleva a cabo la diálisis en casa, el paciente puede llevar a cabo la diálisis de manera más frecuente y también de una manera más suave con una duración más prolongada, es decir 4-8 horas por tratamiento y 5-7 tratamientos por semana. La dosis y la duración del tratamiento se pueden ajustar según los requerimientos y necesidades de cada paciente.
60

En el caso de los pacientes que padecen una insuficiencia renal aguda, el tratamiento indicado es un tratamiento continuo, a lo largo de una parte importante del día durante hasta varias semanas, una terapia de sustitución renal continua (CRRT) o una terapia de sustitución renal intermitente (IRRT), dependiendo del estado de los pacientes.
65 También aquí, la eliminación de las sustancias de desecho y el exceso de fluido del paciente se efectúa mediante cualquiera o una combinación de los modos de tratamiento de hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración.

En el tratamiento de diálisis peritoneal se infunde una solución de diálisis hipertónica en la cavidad peritoneal del paciente. En este tratamiento los solutos y el agua se intercambian en los vasos capilares de la membrana peritoneal del paciente con dicha solución de diálisis hipertónica. El principio de este método es la difusión de los solutos, transferidos según el gradiente de concentración, y la migración de agua debida a las diferencias osmóticas en la membrana peritoneal.

Las soluciones de diálisis usadas en todas las técnicas de diálisis anteriores contienen principalmente electrolitos tales como sodio, magnesio, calcio, potasio, un sistema tamponante ácido / base y opcionalmente glucosa o un compuesto similar a la glucosa. Todos los componentes de las soluciones de diálisis se eligen para controlar los niveles de electrolitos y el equilibrio ácido-base de la sangre, y para eliminar los materiales de desecho de la sangre.

Las soluciones de diálisis se preparan actualmente a partir de diferentes tipos de concentrados. Pueden ser concentrados líquidos con un grado de concentración diferente, en los que la parte de ácido / electrolito está separada de la parte de tampón. Pueden proporcionarse en volúmenes muy concentrados de 1 - 8 l en bolsas para su uso a pie de cama, o en volúmenes concentrados más diluidos de 5 - 20 l en recipientes que también son para su uso a pie de cama. También pueden prepararse concentrados en tanques centrales en unos volúmenes de 300 - 1.000 l.

Cuando se usa bicarbonato como componente tamponante en la solución de diálisis, el bicarbonato se proporciona a menudo como un concentrado seco para la preparación en directo de un concentrado que contiene bicarbonato saturado. El concentrado que contiene bicarbonato saturado se mezcla a continuación con un concentrado de ácido / electrolito y se diluye adicionalmente con agua purificada para producir la solución de diálisis preparada en directo.

Las soluciones de diálisis han mejorado su calidad con los años, y la disponibilidad de las composiciones precursoras concentradas para una dilución y mezclado adicionales con otros componentes en una solución de diálisis lista para su uso ha disminuido los costes y ha mejorado las preocupaciones medioambientales.

Una forma de limitar adicionalmente los costes y de mejorar las preocupaciones medioambientales podría ser proporcionar una composición de diálisis precursora en la que todos los componentes están secos. Sin embargo, tener todos los componentes en forma de componentes secos añade nuevos problemas.

En primer lugar, el ácido y el bicarbonato en polvo seco no son compatibles. Cuando haya presente una pequeña cantidad de humedad, el bicarbonato se transformará en dióxido de carbono.

En segundo lugar, el cloruro de magnesio y el cloruro de calcio mezclados con el bicarbonato proporcionarán áreas en las que el producto de solubilidad del carbonato de calcio y/o del carbonato de magnesio se verá superado, lo que podría provocar la precipitación de los mismos cuando se añada agua durante la preparación de un concentrado o de una solución de diálisis.

En tercer lugar, incluso si se excluye el bicarbonato en un cartucho por separado, todavía seguirían apareciendo problemas. Por ejemplo, el apelmazamiento y la formación de grumos de los diferentes componentes harán que la disolución de los mismos sea más difícil o incluso imposible a la hora de preparar la solución de diálisis lista para su uso.

En cuarto lugar, si hay glucosa presente, podría producirse una decoloración del precursor, y posteriormente de la solución de diálisis lista para su uso, como resultado de los productos de degradación de la glucosa, lo que debería evitarse debido a la toxicidad y a los límites establecidos por las autoridades sanitarias, por ejemplo, por la Farmacopea Europea.

Todos los problemas anteriores son debidos a la presencia de humedad en las composiciones precursoras secas.

En la técnica anterior esto se ha resuelto mediante la preparación de granulados de los diferentes componentes y la creación, dentro de cada granulado, de diferentes capas con los diferentes componentes, como se divulga en el documento EP0567452 o en el documento EP1714657.

Sin embargo, esto todavía podría dar lugar a interacciones entre las diferentes capas, y también es una cuestión que requiere mucho tiempo para proporcionar un granulado completamente y adecuadamente disuelto para la preparación de la solución de diálisis lista para su uso. Además, resulta difícil garantizar una composición y una concentración apropiadas de los diferentes componentes en el granulado y, por lo tanto, también en la solución de diálisis lista para su uso preparada finalmente.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición precursora de diálisis que muestre una estabilidad mejorada adicionalmente, una degradación química limitada y una vida de almacenamiento aumentada.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición precursora de diálisis que permita un ahorro adicional de costes y unos beneficios medioambientales adicionalmente mejorados.

5 Estos objetos se logran, en su totalidad o al menos en parte, mediante una composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con la reivindicación 1, con diferentes realizaciones definidas por las reivindicaciones dependientes 2-6.

Estos objetos también se logran, en su totalidad o al menos en parte, mediante un método de acuerdo con la reivindicación 7 y el uso de la composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9.

10 La presente invención concierne a una composición precursora de diálisis ácida para su uso durante la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada y para una mezcla posterior con agua, un concentrado que contenga sodio y un concentrado que contenga bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso. Dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden glucosa, al menos un ácido seco y al menos una sal de calcio, y opcionalmente una sal de potasio, y una sal de magnesio. De acuerdo con la invención, dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como componentes anhidros en dicha composición precursora de diálisis ácida. Además, dicha composición precursora de diálisis ácida se precinta en un envase resistente a la humedad con un índice de transmisión de vapor de agua menor de $0,3 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C}$ / 90% de HR.

20 La presente invención concierne además a un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada para su dilución con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato para producir una solución de diálisis lista para su uso. De acuerdo con la invención, este método comprende:

- 25 (a) proporcionar una composición precursora de diálisis que comprende glucosa, al menos un ácido seco y al menos una sal de calcio, opcionalmente una sal de potasio, y una sal de magnesio, donde dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como componentes anhidros en dicha composición precursora de diálisis ácida,
- 30 (b) proporcionar dicha composición precursora de diálisis en un envase precintado resistente a la humedad con un índice de transmisión de vapor de agua menor de $0,3 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C}$ / 90% de HR, y
- (c) añadir un volumen determinado de agua a dicha composición precursora de diálisis en dicho recipiente y mezclar los mismos, proporcionando así dicho concentrado de diálisis ácido en forma de una solución.

35 La presente invención concierne adicionalmente al uso de dicha composición precursora de diálisis ácida para la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada.

Finalmente, la presente invención concierne al uso de dicha composición precursora de diálisis ácida para preparar una solución de diálisis, una solución para infusión, una solución de sustitución, una solución de lavado o una solución de cebado.

40 Otras formas de realización de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

45 Se preparó una amplia variedad de diferentes combinaciones y particiones de componentes pulverulentos secos de soluciones de diálisis normales como cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, glucosa, cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, ácidos secos como ácido cítrico, glucono- δ -lactona, etc., y se pusieron en un estudio de estabilidad forzada. Se investigaron cuestiones tales como el apelmazamiento, la formación de grumos, la decoloración y la velocidad de disociación después de un tiempo de almacenamiento de 1 mes, de 4 meses y de 10 meses.

50 Se identificó que, como se esperaba previamente, el bicarbonato de sodio debe ser separado de los demás componentes debido a la formación de dióxido de carbono, la precipitación de carbonato de calcio y la precipitación de carbonato de magnesio. Sin embargo, cuando se combinaban el resto de los componentes de una solución de diálisis normal, el agua cristalina unida a la glucosa y al cloruro de calcio provocaba problemas de apelmazamiento y la formación de grumos en las composiciones pulverulentas y la decoloración de la glucosa. Al sustituir la glucosa por glucosa anhidra y al sustituir el cloruro de calcio dihidratado por cloruro de calcio anhidro, u otra sal de calcio que no contenga nada de agua cristalina, la composición pulverulenta permanecía estable, fluida y no se producía decoloración. Por lo tanto, con el fin de asegurar que se proporciona una composición estable, el material del envase usado para el almacenamiento de la composición debería ser resistente a la humedad y no permitir el paso de una cantidad igual o superior a la cantidad que iguala el agua cristalina unida normalmente a la sal de calcio. Esto se consigue con un material del envase que tenga un índice de transmisión de vapor de agua menor de $0,3 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C}$ / 90% de HR.

65 En otra forma de realización, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua menor de

0,2 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR.

En otra forma de realización, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua de entre 0,05 - 0,3 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR.

5 En otra forma de realización más, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua de entre 0,05 - 0,2 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR. En otra forma de realización, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua de entre 0,1 - 0,3 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR.

10 En otra forma de realización más, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua de entre 0,1 - 0,2 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR.

De acuerdo con la invención, dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden glucosa, al menos un ácido seco y al menos una sal de calcio, y opcionalmente una sal de potasio, y una sal de magnesio, donde dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como componentes anhidros en dicha composición precursora de diálisis ácida dentro del envase resistente a la humedad.

15 En otras formas de realización de la presente invención, dicho al menos un ácido seco se elige de entre el grupo que comprende ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucónico, glucono- δ -lactona, N-acetil cisteína y ácido α -lipoico. Por lo tanto, puede usarse una combinación de ácidos secos en dicha composición precursora de diálisis ácida, y al proporcionar una combinación de diferentes ácidos secos pueden proporcionarse otras funciones y efectos además de dicha función ácida como, por ejemplo, efectos antioxidantes (como con el ácido glucónico, glucono- δ -lactona, N-acetil cisteína y ácido α -lipoico), efectos anticoagulantes (como con el ácido cítrico) y así sucesivamente.

20 En aún más formas de realización, dicha al menos una sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis ácida, se elige de entre el grupo que comprende cloruro de calcio anhidro, gluconato de calcio, citrato de calcio (dicitrato de tricalcio), lactato de calcio y α -cetoglutaratato de calcio. También aquí puede usarse una combinación de diferentes sales de calcio con el objeto de diseñar unas características específicas añadidas, como los efectos antioxidantes del gluconato de calcio, o los efectos anticoagulantes del citrato de calcio, y así sucesivamente.

25 En una forma de realización, dicha al menos una sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis ácida comprende cloruro de calcio anhidro. Al utilizar cloruro de calcio anhidro en una composición precursora de diálisis ácida seca, el componente anhidro actuará como un desecante si algo de agua se introduce en la bolsa.

30 En una forma de realización, dicha al menos una sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis ácida se elige de entre el grupo que consiste en gluconato de calcio, citrato de calcio y lactato de calcio.

35 En otras formas de realización, en las que está presente la sal de magnesio, dicha sal de magnesio en dicha composición precursora de diálisis ácida es al menos una elegida de entre el grupo que comprende cloruro de magnesio con diferentes grados de hidratación, p. ej., cloruro de magnesio hexahidratado o cloruro de magnesio dihidratado. En una forma de realización, dicha composición precursora de diálisis se proporciona en una cantidad específica y está configurada para mezclarse con un volumen determinado de agua dentro de dicho envase resistente a la humedad, para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada. Por lo tanto, dicho envase resistente a la humedad está configurado para recibir y dispensar soluciones hasta dicho volumen determinado.

40 En una forma de realización, dicho volumen determinado puede estar en el intervalo de entre 0,3 y 8 l.

En otra forma de realización, dicho volumen determinado puede estar en el intervalo de entre 5 - 20 l.

45 En otra forma de realización más, dicho volumen determinado puede estar en el intervalo de 300 - 1.000 l.

Además, en una forma de realización, dicha solución de diálisis ácida concentrada se configura y proporciona para diluirse en el intervalo de entre 1:30 y 1:200 con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato.

50 La presente invención concierne además a un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada. Dicha solución de diálisis ácida concentrada está destinada además a ser mezclada con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato para proporcionar una solución de diálisis lista para su uso. De acuerdo con la invención, dicho método comprende (a) proporcionar una composición precursora de diálisis que comprende glucosa, al menos un ácido seco y al menos una sal de calcio, opcionalmente una sal de potasio, y una sal de magnesio, donde dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como componentes anhidros en dicha composición precursora de diálisis ácida, (b) proporcionar dicha composición precursora de diálisis ácida en un envase presentado, resistente a la humedad con un índice de transmisión de vapor de agua menor de 0,3 g/m²/d a 38 °C/90% de HR, y (c) añadir un volumen prescrito de agua a dicha composición precursora de diálisis en dicho envase y mezclar los mismos, para proporcionar así dicho concentrado de diálisis ácido como una solución.

La glucosa se proporciona en una cantidad tal en dicho envase resistente a la humedad que se proporciona una concentración de 30-400 g/l en la solución concentrada de diálisis ácida una vez que ha entrado un volumen prescrito de agua en dicho envase resistente a la humedad.

5 Dicho ácido seco se proporciona en una cantidad tal en dicho envase resistente a la humedad que se proporciona una concentración de la solución de diálisis ácida concentrada en el intervalo de 60 - 800 mEq/l de H⁺ (ácido) cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

10 Además, dicha al menos una sal de calcio se proporciona en una cantidad tal en dicho envase resistente a la humedad que se proporciona una concentración de iones calcio en el intervalo de 30 - 500 mM en la solución de diálisis ácida concentrada cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

15 Si está presente, dicha sal de magnesio se proporciona en una cantidad tal en dicho envase resistente a la humedad que se proporciona una concentración de iones magnesio en el intervalo de 7,5 - 150 mM en la solución de diálisis ácida concentrada cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

20 Si está presente, la sal de potasio se proporciona en una cantidad tal en dicho envase resistente a la humedad que se proporciona una concentración de iones potasio en el intervalo de 0 - 800 mM en la solución de diálisis ácida concentrada cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

25 En una forma de realización, dicha composición precursora de diálisis ácida seca comprende los diferentes componentes en una cantidad tal que cuando dicha composición precursora de diálisis ácida seca se ha disuelto y mezclado con agua, un concentrado de sodio y un concentrado de bicarbonato, proporciona una solución de diálisis lista para su uso que comprende entre aproximadamente 130 - 150 mM de iones sodio, entre aproximadamente 0 y 4 mM de iones potasio, entre aproximadamente 1 - 2,5 mM de iones calcio, entre aproximadamente 0,25 y 1 mM de iones magnesio, entre aproximadamente 0 y 2 % (g/l) de glucosa, entre aproximadamente 85 y 134 mM de iones cloruro, entre aproximadamente 2 y 4 mEq/l de ácido, y entre aproximadamente 25 y 45 mEq/l de iones bicarbonato.

30 Por lo tanto, la presente invención proporciona un envase previamente envasado con una composición precursora de diálisis ácida seca para su uso durante la preparación de una solución concentrada de diálisis ácida y para su mezcla con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso, donde dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden glucosa, al menos un ácido seco y al menos una sal de calcio. Opcionalmente dicha composición precursora de diálisis ácida comprende además sales de potasio y sales de magnesio. De acuerdo con la invención, dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como un componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida y dicha composición precursora de diálisis ácida se presenta en un envase resistente a la humedad con un índice de transmisión de vapor de agua menor de 0,3 g/m²/d a 38 °C/90% de HR.

Ejemplos

45 A modo de ejemplo, pero no de limitación, los siguientes ejemplos identifican varias composiciones precursoras de diálisis ácidas conformes a las formas de realización de la presente invención.

50 En los ejemplos 1 - 4, las tablas muestran el contenido de las composiciones precursoras de diálisis ácidas para una dilución de 1:35. El volumen determinado de cada solución de diálisis ácida concentrada (DACS en las siguientes tablas) es de 5,714 l, y el volumen final de cada solución de diálisis lista para su uso (RFUDS en las siguientes tablas) es de 200 l.

Ejemplo 1:

| Ingrediente | Cantidad (g) | Conc. de la DACS (mM) | Conc. de la RFUDS (mM) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Cloruro de potasio | 29,81 | 70 | 2 |
| Cloruro de magnesio hexahidratado | 20,33 | 17,5 | 0,5 |
| Gluconato de calcio | 129,1 | 52,5 | 1,5 |
| Ácido cítrico | 38,42 | 35 | 1 |
| Glucosa anhidra | 200 | 194 | 5,55 |

Ejemplo 2:

| Ingrediente | Cantidad (g) | Conc. de la DACS (mM) | Conc. de la RFUDS (mM) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Cloruro de magnesio hexahidratado | 20,33 | 17,5 | 0,5 |
| Gluconato de calcio | 129,1 | 52,5 | 1,5 |
| Ácido cítrico | 38,42 | 35 | 1 |
| Glucosa anhidra | 400 | 388,8 | 11,11 |

Ejemplo 3:

5

| Ingrediente | Cantidad (g) | Conc. de la DACS (mM) | Conc. de la RFUDS (mM) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Cloruro de potasio | 29,81 | 70 | 2 |
| Cloruro de magnesio hexahidratado | 20,33 | 17,5 | 0,5 |
| Cloruro de calcio anhidro | 33,30 | 52,5 | 1,5 |
| Glucono-delta-lactona | 142,5 | 140 | 4 |
| Glucosa anhidra | 200 | 194 | 5,55 |

Ejemplo 4:

| Ingrediente | Cantidad (g) | Conc. de la DACS (mM) | Conc. de la RFUDS (mM) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Cloruro de potasio | 29,81 | 70 | 2 |
| Cloruro de magnesio hexahidratado | 20,33 | 17,5 | 0,5 |
| Cloruro de calcio anhidro | 33,30 | 52,5 | 1,5 |
| Ácido cítrico | 38,42 | 35 | 1 |
| Glucosa anhidra | 200 | 194 | 5,55 |

10 En los ejemplos 5 y 6, las tablas muestran el contenido de una composición precursora ácida seca para una dilución de 1:200. El volumen determinado de cada solución de diálisis ácida concentrada (DACS en las siguientes tablas) es de 1 l, y el volumen final de cada solución de diálisis lista para su uso (RFUDS en las siguientes tablas) es de 200 l.

Ejemplo 5:

15

| Ingrediente | Cantidad (g) | Conc. de la DACS (mM) | Conc. de la RFUDS (mM) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Cloruro de magnesio hexahidratado | 20,33 | 100 | 0,5 |
| Gluconato de calcio | 150,6 | 350 | 1,75 |
| Ácido cítrico | 38,42 | 200 | 1 |
| Glucosa anhidra | 200 | 1110 | 5,55 |

Ejemplo 6:

| Ingrediente | Cantidad (g) | Conc. de la DACS (mM) | Conc. de la RFUDS (mM) |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| Cloruro de potasio | 59,64 | 800 | 4 |
| Cloruro de magnesio hexahidratado | 20,33 | 100 | 0,5 |
| Cloruro de calcio anhidro | 22,22 | 200 | 1 |
| Ácido cítrico | 38,42 | 200 | 1 |
| Glucosa anhidra | 200 | 1110 | 5,55 |

20 Aunque la invención se ha descrito en relación con lo que se considera en la actualidad que son las formas de realización más prácticas, se debe sobreentender que la invención no se limita a las formas de realización divulgadas, sino que por lo contrario, se pretende que abarque varias modificaciones y equivalentes incluidos en la naturaleza y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición precursora de diálisis ácida para su uso durante la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada y para su mezcla con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso, donde dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden glucosa, al menos un ácido seco y al menos una sal de calcio y una sal de magnesio, y opcionalmente una sal de potasio, donde dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como componentes anhidros en dicha composición precursora de diálisis ácida, al menos una de dicha sal de magnesio se elige dentro del grupo que comprende cloruro de magnesio con un grado de hidratación, y donde dicha composición precursora de diálisis ácida se presenta en un envase resistente a la humedad con un índice de transmisión de vapor menor de $0,3 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C}/90\%$ de HR.
2. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho al menos un ácido seco se elige de entre el grupo que comprende ácido láctico, ácido cítrico, ácido gluconico, glucono- δ -lactona, N-acetil cisteína y ácido α -lipoico.
3. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que dicha al menos una sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis ácida, se elige de entre el grupo que comprende cloruro de calcio anhidro, gluconato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio y α -cetoglutarato de calcio.
4. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en la que dicho envase resistente a la humedad tiene un índice de transmisión de vapor de agua de menos de $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C}/90\%$ de HR.
5. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en la que dicho envase resistente a la humedad tiene un índice de transmisión de vapor de agua de más de $0,05 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C} / 90 \%$ de HR.
6. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en la que dicha composición precursora de diálisis está configurada para mezclarse con un volumen determinado de agua dentro de dicho envase resistente a la humedad, para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada.
7. Un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada para su dilución con agua, un concentrado que contiene sodio y un concentrado que contiene bicarbonato para producir una solución de diálisis lista para su uso que comprende:
- (a) proporcionar una composición precursora de diálisis que comprende glucosa, al menos un ácido seco, y al menos una sal de calcio, una sal de magnesio y opcionalmente una sal de potasio, en la que dicha glucosa y dicha al menos una sal de calcio están presentes como componentes anhidros en dicha composición precursora de diálisis ácida y al menos una de dicha sal de magnesio se elige de entre el grupo que comprende cloruro de magnesio con un grado de hidratación,
 - (b) proporcionar dicha composición precursora de diálisis en un envase precintado resistente a la humedad con un índice de transmisión de vapor de agua menor de $0,3 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a $38 \text{ }^\circ\text{C} / 90 \%$ de HR, y
 - (c) añadir un volumen determinado de agua a dicha composición precursora de diálisis en dicho envase y mezclar los mismos, proporcionando así dicho concentrado de diálisis ácido en forma de una solución.
8. Uso de una composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 para la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada.
9. Uso de una composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6 para la preparación de una solución de diálisis, de una solución para infusión, de una solución de sustitución, de una solución de lavado o de una solución de cebado.