

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 218**

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: **11.12.2012** **PCT/EP2012/075007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13092283**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012** **E 12809670 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 2793903**

54 Título: **Composición precursora de diálisis**

30 Prioridad:

21.12.2011 SE 1151234

21.12.2011 US 201161578249 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
01.10.2018

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)

P.O. Box 10101

220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

JANSSON, OLOF;

GUSTAFSSON, JENS y

LINDEN, TORBJÖRN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 684 218 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 su mezcla adicional con agua y un concentrado que contiene bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso. La presente invención concierne adicionalmente a un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada para su dilución con agua y un concentrado de bicarbonato para producir una solución de diálisis lista para su uso. Aún más, la presente invención concierne el uso de dicha composición precursora de diálisis ácida para la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada, para la preparación de una solución de diálisis, de una solución para infusión, de un fluido de sustitución, de una solución de lavado o de 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 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 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.

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.

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 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.

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.

Para muchos pacientes, la hemodiálisis se realiza durante 3 - 5 horas, tres veces por semana. Habitualmente se lleva a cabo en un centro de diálisis, aunque también es posible una diálisis en casa. Cuando la diálisis se realiza en casa, el paciente es libre de realizar la diálisis con más frecuencia, y también con tratamientos más suaves con mayor duración, es decir, 4 - 8 horas por tratamiento y 5 - 7 tratamientos por semana. La dosis y la duración pueden ajustarse a las demandas y necesidades de cada paciente.

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. 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 la solución 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, es difícil asegurar una composición y una concentración apropiada de los diferentes componentes tanto en el granulado como, 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 Los objetos se consiguen, totalmente o al menos en parte, mediante una composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con la reivindicación 1, con formas de realización diferentes definidas por las reivindicaciones anexas 2-7.

Estos objetos también se consiguen, totalmente o al menos en parte, mediante un método de acuerdo con la reivindicación 8 y un 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 su mezcla adicional con agua y un concentrado que contiene bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso. Dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio, y opcionalmente una sal de potasio, una sal de calcio y glucosa. De acuerdo con la invención, dicha
15 glucosa opcional está presente en forma de componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida, y dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$). 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 $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°C / 90 % de HR.

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

(a) proporcionar una composición precursora de diálisis que comprende cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio, opcionalmente una sal de potasio, una sal de calcio y glucosa, en la que
25 dicha glucosa opcional, es decir si la glucosa está presente, está presente en forma de componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida, y en la que dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$),

(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 $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°C / 90 % de HR, y
30

(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 la preparación de una solución de diálisis, de una solución para infusión, de una solución de sustitución, de una
40 solución de lavado o de una solución de cebado.

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 INVENCION

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
50 decoloración y la velocidad de disociación después de un tiempo de almacenamiento de 1 mes, de 4 meses y de 10 meses.

Como se esperaba, se identificó que el bicarbonato de sodio debe ser separado de los demás componentes debido a la formación de dióxido de carbono, a la precipitación de carbonato de calcio y a la precipitación de carbonato de
55 magnesio. Sin embargo, cuando se combinaban el resto de los componentes de una solución de diálisis normal, las seis aguas cristalinas (hexahidrato) unidas al cloruro de magnesio provocaba problemas de apelmazamiento y formación de grumos en las composiciones pulverulentas, y la decoloración de la glucosa (si estaba presente). Mediante la sustitución del cloruro de magnesio hexahidratado por cloruro de magnesio 4. 5-hidratado, la composición pulverulenta inesperadamente permanecía estable, fluía libremente y no se producía decoloración. Por
60 lo tanto, con objeto 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 la diferencia en el agua cristalina entre la sal de magnesio hexahidratada y 4.5-hidratada. Esto se consigue con un material del envase que tenga un índice de transmisión de vapor de agua menor de $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°C / 90 % de HR.

En otra forma de realización, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua menor de $0,1 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°C / 90 % de HR.

5 En otra forma de realización, dicho material del envase tiene un índice de transmisión de vapor de agua de más de $0,05 \text{ g/m}^2/\text{d}$ 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 $0,05 - 0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ 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 $0,05 - 0,1 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°C / 90 % de HR.

15 De acuerdo con la invención, dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio, y opcionalmente una sal de potasio, una sal de calcio y glucosa, en la que dicha glucosa opcional está presente en forma de componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida, y en la que dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$) dentro del envase resistente a la humedad.

20 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 cítrico, el ácido glucónico, la glucono- δ -lactona, la N-acetil cisteína y el ácido α -lipoico), efectos anticoagulantes (como con el ácido cítrico) y así sucesivamente.

25 En otras formas de realización, en las que está presente una sal de calcio, dicha sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis ácida es al menos una seleccionada de entre el grupo que comprende cloruro de calcio dihidratado, cloruro de calcio monohidratado, cloruro de calcio anhidro, gluconato de calcio, citrato de calcio, lactato de calcio y α -cetoglutarato de calcio. Por lo tanto, también aquí puede usarse una combinación de diferentes sales de calcio.

En otra forma de realización, dicha sal de calcio es cloruro de calcio dihidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).

35 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 1 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 está configurada y se proporciona para diluirse en el intervalo de entre 1:30 y 1:50 con agua y un concentrado de bicarbonato.

50 La presente invención concierne adicionalmente a un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada. Dicha solución de diálisis ácida concentrada está destinada adicionalmente a ser mezclada con agua adicional y un concentrado de bicarbonato para producir 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 cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio, opcionalmente una sal de potasio, una sal de calcio y glucosa, en la que dicha glucosa opcional está presente en forma de componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida, y en la que dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$) (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 $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°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.

60 En dicho envase resistente a la humedad se proporciona cloruro de sodio en una cantidad tal que se proporciona una concentración en el intervalo de 2,55-5,5 M de cloruro de sodio en la solución de diálisis ácida concentrada cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

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 - 200 mEq/l de H^+ (ácido) cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

5 Además, dicha al menos una 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 - 50 mM en la solución de diálisis ácida concentrada cuando ha entrado un volumen de agua determinado en dicho envase resistente a la humedad.

10 Si está presente, dicha 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 - 125 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, 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 - 200 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 glucosa se proporciona en una cantidad tal en dicho envase resistente a la humedad que se proporciona una concentración en el intervalo de 0-100 g/l 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 y 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 20 y 40 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 de diálisis ácida concentrada y para su mezcla con agua y un concentrado que contiene bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso, en el que dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio. Opcionalmente, dicha composición precursora de diálisis ácida comprende adicionalmente sales de potasio, sales de calcio y glucosa. De acuerdo con la invención dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($MgCl_2 \cdot 4.5H_2O$) en dicha composición precursora de diálisis ácida, y 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 0,2 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR.

40 Cuando se utiliza cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($MgCl_2 \cdot 4.5H_2O$) pulverulento en una composición precursora de diálisis ácida seca, la composición precursora de diálisis ácida seca inesperadamente permanece estable, sin grumos y sin degradación de la glucosa.

45 Ejemplos

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.

55 Ejemplo 1:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1169	3500	100
Cloruro de potasio	29,81	70	2
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	17,63	17,5	0,5
Cloruro de calcio dihidratado	44,10	52,5	1,5
Ácido cítrico	38,42	35	1
Glucosa anhidra	200	194,4	5,55

Ejemplo 2:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1169	3500	100
Cloruro de potasio	29,81	70	2
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	17,63	17,5	0,5
Gluconato de calcio	129,1	52,5	1,5
Ácido cítrico	38,42	35	1
Glucosa anhidra	200	194,4	5,55

Ejemplo 3:

5

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1169	3500	100
Cloruro de potasio	29,81	70	2
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	17,63	17,5	0,5
Cloruro de calcio dihidratado	44,10	52,5	1,5
Glucono-delta-lactona	35,63	35	1
Ácido cítrico	30,73	28	0,8
Glucosa anhidra	200	194,4	5,55

Ejemplo 4:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1169	3500	100
Cloruro de potasio	29,81	70	2
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	17,63	17,5	0,5
Cloruro de calcio anhidro	33,30	52,5	1,5
Glucono-delta-lactona	142,5	140	4
Glucosa anhidra	200	194,4	5,55

10 En los ejemplos 5 - 9, las tablas muestran el contenido de una composición precursora ácida seca para una dilución de 1:45. El volumen determinado de cada solución de diálisis ácida concentrada (DACS en las siguientes tablas) es de 5,33 l, y el volumen final de cada solución de diálisis lista para su uso (RFUDS en las siguientes tablas) es de 240 l.

15 Ejemplo 5:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1401,7	4500	100
Cloruro de potasio	71,57	180	4
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	21,16	22,5	0,5
Cloruro de calcio dihidratado	61,74	78,75	1,75
Ácido cítrico	46,10	45	1
Glucosa anhidra	240	250	5,55

Ejemplo 6:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1401,7	4500	100
Cloruro de potasio	53,68	135	3
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	21,16	22,5	0,5
Gluconato de calcio	129,12	56,25	1,25
Ácido cítrico	46,10	45	1

20

Ejemplo 7:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1401,7	4500	100
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	21,16	22,5	0,5
Gluconato de calcio	180,77	78,75	1,75
Ácido cítrico	46,10	45	1
Glucosa anhidra	240	250	5,55

Ejemplo 8:

5

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1401,7	4500	100
Cloruro de potasio	35,78	90	2
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	21,16	22,5	0,5
Cloruro de calcio dihidratado	52,92	67,5	1,5
Glucono-delta-lactona	42,75	45	1
Ácido cítrico	36,88	36	0,8
Glucosa anhidra	240	250	5,55

Ejemplo 9:

Ingrediente	Cantidad (g)	Concentración de la DACS (mM)	Concentración de la RFUDS (mM)
Cloruro de sodio	1401,7	4500	100
Cloruro de potasio	71,57	180	4
Cloruro de magnesio 4.5-hidratado	21,16	22,5	0,5
Cloruro de calcio anhidro	26,64	45	1
Ácido cítrico	46,10	45	1
Glucosa anhidra	240	250	5,55

10 ENSAYOS

Se han llevado a cabo ensayos para estudiar la estabilidad de las diferentes composiciones pulverulentas secas, tanto de acuerdo con las formas de realización de la presente invención, como comparativas. Se evaluaron parámetros como el apelmazamiento, la formación de grumos y la decoloración.

15

Métodos

Se soldaron películas plásticas en bolsas con 1 compartimento.

20 Composición 1

Las cantidades de los componentes pulverulentos de cloruro de potasio, de cloruro de magnesio 4.5-hidratado, de cloruro de calcio dihidratado, de glucosa anhidra, de ácido cítrico y de cloruro de sodio necesarias para producir 230 l de fluido de diálisis fueron introducidas en las bolsas de plástico, con un índice de transmisión de vapor de agua de 0,11 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR. Las bolsas se precintaron y se incubaron a 30 °C, un 65 % de HR, y a 40 °C, un 75 % de HR, respectivamente.

25

Composición 2

Las cantidades de los componentes pulverulentos de cloruro de potasio, de cloruro de magnesio 4.5-hidratado, cloruro de calcio anhidro, de glucosa anhidra, de ácido cítrico y de cloruro de sodio necesarias para producir 230 l de fluido de diálisis fueron introducidas en las bolsas de plástico, con un índice de transmisión de vapor de agua de 0,11 g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR. Las bolsas se precintaron y se incubaron a 30 °C, un 65 % de HR, y a 40 °C, un 75 % de HR, respectivamente.

35

Composición comparativa 3

Las cantidades de los componentes pulverulentos de cloruro de potasio, de cloruro de magnesio anhidro, de cloruro de calcio dihidratado, de glucosa anhidra, de ácido cítrico y de cloruro de sodio necesarias para producir 230 l de fluido de diálisis fueron introducidas en las bolsas de plástico, con un índice de transmisión de vapor de agua de 2,7

40

g/m²/d a 38 °C / 90 % de HR. Las bolsas se precintaron y se incubaron a 30 °C, un 65 % de HR, y a 40 °C, un 75 % de HR, respectivamente.

Composición comparativa 4

5 Las cantidades de los componentes pulverulentos de cloruro de potasio, de cloruro de magnesio hexahidratado, de cloruro de calcio dihidratado, de glucosa anhidra, de ácido cítrico y de cloruro de sodio necesarias para producir 230 l de fluido de diálisis fueron introducidas en botellas de vidrio, por lo tanto sin transmisión de vapor de agua. Las
10 bolsas se precintaron y se incubaron a 30 °C, un 65 % de HR, Y a 40 °c, un 75 % de HR, respectivamente.

Composición comparativa 5

15 Las cantidades de los componentes pulverulentos de cloruro de potasio, de cloruro de magnesio anhidro, de cloruro de calcio anhidro, de glucosa anhidra, de ácido cítrico y de cloruro de sodio necesarias para producir 230 l de fluido de diálisis fueron introducidas en las bolsas de plástico, con un índice de transmisión de vapor de agua de 2,7 g/m²/d a 38 °C/90 % de HR. Las bolsas se precintaron y se incubaron a 40 °C, un 75 % de HR.

Resultados

20 Las composiciones 1 y 2 han demostrado permanecer estables durante al menos un año, mientras que las composiciones comparativas 3 y 4 no lo consiguieron debido a la formación de grumos de color marrón después de menos de 1 mes. La composición comparativa 5 tampoco lo consiguió debido a la formación de grumos de color marrón después de 1 a 3 meses.

25 Aunque la invención se ha descrito en relación con lo que actualmente se considera que son las formas de realización más prácticas, se debe sobreentender que la invención no ha de limitarse a las formas de realización divulgadas, sino por las reivindicaciones adjuntas.

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 y un concentrado que contiene bicarbonato en una solución de diálisis lista para su uso, en la que dicha composición precursora de diálisis ácida consiste en componentes pulverulentos que comprenden cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio, y opcionalmente una sal de potasio, una sal de calcio y glucosa, en la que dicha glucosa opcional está presente en forma de componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida, dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$) y en la que 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 $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°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 glucónico, glucono- δ -lactona, N-acetil cisteína y ácido α -lipoico.
3. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en la que dicha sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis ácida, es al menos una elegida de entre el grupo que comprende cloruro de calcio dihidratado, cloruro de calcio monohidratado, 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 una cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en la que dicha sal de calcio en dicha composición precursora de diálisis es cloruro de calcio dihidratado ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$).
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 menos de $0,1 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°C / 90 % de HR.
6. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, 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°C / 90 % de HR.
7. Una composición precursora de diálisis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, 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.
8. Un método para proporcionar una solución de diálisis ácida concentrada para su dilución con agua 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 cloruro de sodio, al menos un ácido seco y al menos una sal de magnesio, opcionalmente una sal de potasio, una sal de calcio y glucosa, en la que dicha glucosa opcional está presente en forma de componente anhidro en dicha composición precursora de diálisis ácida, y en la que dicha al menos una sal de magnesio está presente en forma de cloruro de magnesio 4.5-hidratado ($\text{MgCl}_2 \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$),
 - (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 $0,2 \text{ g/m}^2/\text{d}$ a 38°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.
9. Uso de una composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 para la preparación de una solución de diálisis ácida concentrada.
10. Uso de una composición precursora de diálisis ácida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7 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.