

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 790 749**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2016 PCT/EP2016/057077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2016 E 16712906 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3277339**

54 Título: **Un envase para un concentrado de fluido de diálisis ácido que contiene citrato y glucosa**

30 Prioridad:

31.03.2015 SE 1550388

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

29.10.2020

73 Titular/es:

**GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
Magistratsvägen 16
226 43 Lund, SE**

72 Inventor/es:

**MOHAMMED, HUSAM;
WIESLANDER, ANDERS;
HANCOCK, VIKTORIA;
SANDIN, KARIN;
CARLSSON, OLA;
LINDEN, TORBJÖRN y
SZILAGYI, ANNA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 790 749 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

Un envase para un concentrado de fluido de diálisis ácido que contiene citrato y glucosa

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un envase para un concentrado y una solución que contienen citrato ácidos. La presente invención también se refiere a un sistema para el tratamiento extracorpóreo de sangre con el concentrado que contiene citrato ácido (o la solución que contiene citrato ácida).

10

Antecedentes de la invención

Hay un número de diversos tratamientos de sangre extracorpóreos, tales como hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración. Todos hacen uso de un filtro, también denominado a menudo dializador. Un filtro convencional comprende un primer y un segundo compartimento separados por una membrana, teniendo el primer compartimento una entrada y una salida para la circulación de sangre y teniendo un segundo compartimento una salida para drenar un líquido (por ejemplo, agua plasmática, plasma, líquido de diálisis usado). En el caso de que el tratamiento (por ejemplo, hemodiálisis) requiera la circulación de un líquido de tratamiento (por ejemplo, un líquido de diálisis) el segundo compartimento también tiene una entrada.

15

20

En los tratamientos anteriores se extrae sangre del paciente, se hace fluir a través del primer compartimento del filtro y se devuelve al paciente. Esta parte se denomina circuito extracorpóreo. En el caso de que el agua en exceso deba extraerse de la sangre, esto se realiza a través de la membrana. En la hemodiálisis se hace fluir un líquido de diálisis simultáneamente a través del segundo compartimento del filtro y los desechos metabólicos contenidos en la sangre migran mediante difusión a través de la membrana al segundo compartimento. En la hemofiltración se crea una diferencia de presión a través de la membrana, de modo que el agua plasmática fluye a través de la membrana al segundo compartimento. El desecho metabólico migra mediante convección al segundo compartimento. Con el fin de compensar la pérdida de fluido corporal, se infunde al paciente simultáneamente una solución de sustitución. La hemodiafiltración es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración. En este tratamiento se hace fluir un líquido de diálisis a través del segundo compartimento y se infunde una solución de sustitución al paciente.

25

30

Por tanto, el líquido de diálisis se hace fluir en un circuito de fluido de diálisis (circuito de fluido) desde una fuente de fluido, pasa por el segundo compartimento del filtro, en el que se trata la sangre, y se desecha a un drenaje.

35

Hay varias maneras de preparar el fluido de diálisis y el fluido de reemplazo, denominado comúnmente fluido de tratamiento más adelante. Componentes básicamente diferentes, a menudo en forma de un concentrado en forma de fluido o de polvo, deben mezclarse con agua pura. Generalmente la preparación se divide en dos ramas principales. La primera es la preparación en lotes y la segunda es una preparación en línea. En la preparación en lotes todos los componentes que son necesarios tienen que ponerse en el recipiente antes de añadir el agua. Por tanto, la concentración de los diferentes componentes en relación entre sí no puede cambiarse una vez que se ha cerrado el recipiente por parte del fabricante. Este documento se centrará en la preparación en línea.

40

En la preparación en línea de un fluido de tratamiento, la preparación es continua durante la sesión de tratamiento de sangre de un paciente. La preparación incluye normalmente alimentar agua en un conducto principal y añadir los concentrados uno tras otro a lo largo del conducto principal. En el extremo aguas abajo del conducto principal se emite un fluido de tratamiento listo para usar. Por tanto, en el caso de un líquido de diálisis, el extremo aguas abajo del conducto principal puede conectarse directamente al extremo aguas arriba del circuito de fluido de diálisis (circuito de fluido). Los concentrados que se añaden al conducto principal están normalmente en forma de fluido o de polvo y se alimentan mediante una bomba cada uno. Por ejemplo, si son necesarios dos concentrados para el líquido de diálisis, uno puede estar en forma de fluido y el otro puede estar en forma de polvo, o ambos en forma de polvo.

45

50

En el tratamiento de diálisis crónica, el fluido de diálisis se proporciona mezclando un fluido ácido y un fluido básico tamponado para proporcionar un fluido de diálisis final que es fisiológicamente aceptable con respecto a la concentración de electrolitos y de glucosa, así como al pH.

55

Para el fluido de diálisis listo para usar, final, hay un amplio intervalo de pH aceptado, un intervalo de entre 6,9 y 7,6 se considera fisiológicamente aceptable. Sin embargo, un pH fisiológico y el más preferido del fluido de diálisis es 7,4, y existe un objetivo de variar solo ligeramente este valor de pH para mejorar el cumplimiento y la comodidad del paciente.

60

El fluido de diálisis contiene una fuente ácida para proporcionar la parte ácida de un sistema de tampón ácido/base que debe incluirse en el sistema.

65

Históricamente, la fuente ácida ha comprendido ácido acético o sales del mismo. En los últimos años, el ácido cítrico ha surgido como alternativa al ácido acético en fluidos de diálisis. Aunque niveles en plasma aumentados de acetato

pueden inducir síntomas como malestar general, hipotensión intradialítica y náuseas, el citrato es una fuente natural de energía para todas las células y parte de la regulación ácido-base en el cuerpo. El citrato tiene otra ventaja, ya que puede actuar como anticoagulante y antioxidante con una propiedad antiinflamatoria, y puede mejorar la tolerancia al tratamiento del paciente. Sin embargo, no solo debe reemplazarse el ácido acético por ácido cítrico, sino que son necesarias consideraciones adicionales. El ácido cítrico tiene un efecto específico que necesita tenerse en cuenta, concretamente su capacidad (en su forma de citrato) de formar un complejo con electrolitos dentro del fluido de diálisis. Esta capacidad de formar un complejo tiene que compensarse cuando se decide sobre las concentraciones de todos los componentes dentro del fluido de diálisis.

5
10 La heparina se usa como agente para la anticoagulación durante el tratamiento de diálisis. La manera más común de administración es mediante infusión de heparina, o alternativamente como dosis en bolo antes del inicio del tratamiento de diálisis. Sin embargo, para algunos pacientes, existen inconvenientes con la infusión de heparina como la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y un riesgo aumentado de hemorragia sistémica en el paciente. La heparina se usa comúnmente como agente anticoagulante en los métodos de hemodiálisis descritos anteriormente, pero, debido a sus inconvenientes, se ha discutido el citrato como agente anticoagulante alternativo en hemodiálisis.

20 Cuando el ácido acético se reemplaza por ácido cítrico, el resultado es un concentrado ácido que tiene un pH de entre 1 y 2.

25 Sin embargo, los concentrados y fluidos que tienen un pH de entre 1 y 2 se consideran “fuertemente ácidos”, y pueden provocar daños si se manejan de manera inapropiada. Por tanto, existen restricciones y requisitos relativos al envasado, etiquetado y manejo de los productos establecidos por las autoridades, y estos deben seguirse cuidadosamente. Por ejemplo, en “Guidance for Hazard determination” del Departamento estadounidense de Trabajo, Oficina de seguridad y salud en el trabajo, se explica que en soluciones ácidas con un pH en el intervalo de 0 a 2 provocan quemaduras graves en la piel y los ojos. Además, según las Regulaciones de productos controlados canadienses, un pH en el intervalo de 0 a 2 se clasifica como “fuertemente ácido”. También se enseña que materiales con valores de pH de 0 a 2 pueden clasificarse como corrosivos, y deberán almacenarse y manejarse con gran cuidado. Por tanto, existe un deseo general de evitar soluciones ácidas que tengan un pH por debajo de 2.

30 Además, muchos fluidos de diálisis comprenden glucosa, y este componente se añade preferiblemente junto con el concentrado ácido. Sin embargo, es un reto incluir glucosa en una solución ácida debido al riesgo potencial de formación de productos de degradación de la glucosa (PDG) tal como 5-hidroxiacetilfuraldehído (5-HMF). Los PDG se forman a pH bajo, y también a un valor de pH superior. Esto se ha descrito para fluido de diálisis peritoneal por M. Erixon *et al.* Peritoneal Dialysis International, vol. 26, págs. 490-497. Esto se muestra adicionalmente en la Figura 1. Por tanto, también desde esta perspectiva existe un objetivo de proporcionar concentrados ácidos que contengan citrato con un pH por encima de 2 para minimizar la degradación de la glucosa y la formación de PDG, por ejemplo, 5-HMF.

40 Además de la formación de PDG, las soluciones ácidas que contienen glucosa requieren una precaución especial debido a la alteración de color de la solución. Una alteración de color visible para el ojo no es aceptable para clientes de un fluido previsto para su uso en tratamiento de diálisis. Un motivo para la alteración de color puede encontrarse en la formación de productos de degradación de la glucosa durante su almacenamiento. La alteración de color puede evitarse, o reducirse sustancialmente, si se mantiene el nivel de oxígeno a un nivel deseable durante el almacenamiento del concentrado de diálisis ácido. Por tanto, el envase que contiene la solución ácida que contiene glucosa deberá permitir la permeación del oxígeno formado durante el almacenamiento.

50 Al proporcionar el concentrado ácido que contiene citrato en un envase de un material que tiene permeabilidad al oxígeno, especialmente en un envase de un material que tiene permeabilidad al oxígeno de un cierto nivel, puede prolongarse la estabilidad en almacenamiento y evitarse la alteración de color del producto.

55 Por tanto, existe un objetivo de proporcionar un envase que contenga un concentrado que contenga citrato ácido, un concentrado que contenga citrato ácido y un sistema en el que puedan usarse concentrados que contienen citrato ácido que tienen un pH por encima de 2 junto con fluido que contiene bicarbonato, y proporcionar un fluido de diálisis fisiológicamente aceptable.

60 En soluciones que contienen citrato y calcio existe continuamente un riesgo de precipitación de complejo de citrato de calcio. Para una solución que debe usarse para la preparación de un fluido de diálisis tiene que evitarse la formación de precipitado.

65 En el documento EP 1834652 se da a conocer un fluido de diálisis que comprende ácido cítrico y/o citrato de sodio como ajustador de pH. Este fluido de diálisis mantiene la concentración de calcio ionizado a no menos de 1 mM.

En el documento JP 2003104869 se describe un agente para diálisis que contiene ácido cítrico y citrato de sodio y se ajusta a pH 2,2-2,9.

El documento WO2014/095953 A1 da a conocer composiciones de fluido de diálisis que comprenden ácido cítrico y citrato.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a un envase de concentrado ácido que comprende un concentrado ácido que contiene citrato. La invención se define en la reivindicación 1. Realizaciones preferidas se especifican en las reivindicaciones dependientes.

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un envase que incluya un concentrado que contenga citrato ácido (también puede denominarse "solución que contiene citrato ácido") que comprende una concentración total de citrato de 28-45 mM; ácido cítrico y citrato en una relación molar de entre 75:25 y 85:15; glucosa; y que tenga un pH de entre 2 y 3. El envase comprende un material de plástico que tiene una tasa de permeación de oxígeno de más de 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, más de 2,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR; o más de 3,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR.

20 Esta realización tiene la ventaja de que comprende un concentrado que contiene citrato ácido que tiene un pH de entre 2 y 3, para proporcionar un fluido de diálisis listo para usar que tiene un pH de más de 7,25, por tanto próximo al pH fisiológico. Con un pH de entre 2 y 3, hay un menor grado de alteración de color debido a productos de degradación de la glucosa (PDG), en comparación con concentrados ácidos que tienen un pH inferior o superior. Una ventaja adicional es que el envase comprende un concentrado ácido que tiene un pH por encima de 2, un concentrado no corrosivo, y un concentrado que no provoca ninguna quemadura grave en la piel o los ojos a los usuarios, y que no requiere ningún etiquetado avanzado. Además, mediante el envase, también puede lograrse mantener un pH más próximo al fisiológico, al tiempo que se elimina o reduce el riesgo de precipitación en el fluido listo para usar.

30 En otra realización de la divulgación, aunque no forma parte de la invención reivindicada, se proporciona un concentrado que contiene citrato ácido. Este concentrado es para el mezclado con una fuente de bicarbonato, tal como una solución de bicarbonato, y/o agua en un fluido de diálisis listo para usar. Dicho concentrado que contiene citrato ácido comprende una concentración total de citrato de 28-45 mM; ácido cítrico y citrato en una relación (molar) de entre 75:25 y 85:15; tiene un pH de entre 2,1 y 2,4; y dicho concentrado de citrato ácido se sella en un recipiente que tiene una tasa de permeación de oxígeno de más de 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, la tasa de permeación de oxígeno es de más de 2,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, más de 3,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR. Por ejemplo, el concentrado que contiene citrato ácido comprende el ácido cítrico y el citrato en una relación (molar) de 80:20.

40 Esta realización también tiene la ventaja de que comprende un concentrado que contiene citrato ácido que tiene un pH de entre 2 y 3, para proporcionar un fluido de diálisis listo para usar que tiene un pH de más de 7,25, por tanto próximo al pH fisiológico. Con un pH de entre 2,1 y 2,4, hay un menor grado de alteración de color debido a productos de degradación de la glucosa (PDG) en comparación con concentrados que tienen un pH de menos de 2, o un pH por encima de 3. Una ventaja adicional es que el concentrado ácido que tiene un pH de entre 2,1 y 2,4 es un concentrado no corrosivo, y un concentrado que no provoca ninguna quemadura grave en la piel ni daños en los ojos a los usuarios. Además, se proporciona un concentrado que contiene citrato ácido que no muestra ninguna precipitación de citrato.

45 En otra realización de la invención se proporciona un sistema para el tratamiento de sangre extracorpóreo en un circuito de sangre extracorpóreo. El sistema comprende un conducto de sangre arterial configurado para conectarse a un acceso vascular para la extracción de sangre de un paciente y un conducto de sangre venosa configurado para conectarse al acceso vascular para devolver la sangre al paciente, y el sistema comprende:

50 - una unidad de filtración con un lado de dializado y un lado de sangre, lado de sangre que está en comunicación de sangre con los conductos de sangre arterial y venosa;

55 - una fuente de concentrado que contiene citrato ácido, que es un envase tal como se define anteriormente y en cualquiera de las reivindicaciones 1-10;

- una fuente de bicarbonato (por ejemplo, como hidrogenobicarbonato de sodio); y

60 sistema que proporciona, tras mezclar dicho concentrado que contiene citrato ácido y dicho bicarbonato, un fluido de diálisis listo para usar que comprende citrato en una concentración total de 0,8-1 mM; 130-150 mM de sodio (Na⁺); 20-40 mM de bicarbonato; y tiene un pH por encima de 7,25.

65 Mediante esta realización es posible proporcionar un fluido de diálisis para tratamiento de diálisis que tiene un pH muy próximo al pH fisiológico, es decir pH 7,4.

DEFINICIONES

Con el término “fluido de diálisis”, en el presente documento quiere decirse el fluido proporcionado en el lado de dializado de la membrana semipermeable.

5 Con el término “unidad de filtración”, en el presente documento quiere decirse la unidad que comprende una o más membranas semipermeables. En la unidad de filtración, la sangre fluye en un lado de la membrana semipermeable (en el lado de sangre), y el fluido de diálisis fluye en el otro lado (en el lado de dializado). En la unidad de filtración, las toxinas urémicas se eliminan de la sangre.

10 Con el término “concentrado que contiene citrato ácido” o “solución que contiene citrato ácida”, en el presente documento quiere decirse un concentrado, o solución, ácido que debe combinarse y mezclarse con un concentrado de bicarbonato para formar fluido de diálisis fisiológicamente aceptable.

15 Con el término “concentración total de citrato”, en el presente documento quiere decirse la suma de la concentración de ácido cítrico y de citrato.

20 Con el término “citrato”, en el presente documento quiere decirse cualquier forma de sal de ácido cítrico. La forma de sal de citrato puede estar formada de metales alcalinos como sodio y potasio, o alternativamente, de metales como magnesio y hierro. Más específicamente, cuando la sal se forma con sodio, el citrato puede estar en forma de citrato de trisodio, hidrogenocitrato de disodio y/o dihidrogenocitrato de sodio.

Breve descripción del/de los dibujo(s)

25 La Fig. 1 muestra la cantidad de productos de degradación de la glucosa dependiente del pH. Una solución de glucosa (al 50%) se esterilizó por calor y se incubó a 40 grados C durante 30 días. Concentración de 3,4-didexiglucoson-3-eno (3,4-DGE; triángulos), 3-desoxiglucosona (3-DG; cuadrados), 5-hidroxiometil-2-furaldehído (5-HMF; rombos) y color (cruz; unidad arbitraria).

Descripción detallada de la invención

30 Para el manejo y el transporte de fluidos de diálisis, y productos relacionados con los mismos, como concentrado ácido, existen algunos requisitos asociados con el material de envase. Para el concentrado ácido que contiene citrato que debe incluirse en el presente sistema existe un deseo de material de envase que reduzca la tendencia de alteración de color del concentrado ácido.

35 Además, existen requisitos para reemplazar envases, tales como recipientes de plástico, de poli(cloruro de vinilo) (PVC), usados comúnmente para diferentes soluciones usadas en el campo del tratamiento de diálisis. Por ejemplo, previamente, el poli(cloruro de vinilo) (PVC) era un material usado comúnmente para los recipientes de plástico para concentrados ácidos que deben usarse en el tratamiento de diálisis. Sin embargo, este material de plástico tiene una baja permeabilidad al oxígeno y, cuando se usa en recipientes de plástico para concentrados ácidos para fluido de diálisis, se ha mostrado alteración de color del producto. Un material de plástico alternativo al poli(cloruro de vinilo) son las poliolefinas. Sin embargo, también se considerarán características tales como la permeabilidad de oxígeno.

45 El envase que comprende el concentrado que contiene citrato ácido es de un material de plástico que comprende poliolefinas, preferiblemente una película multicapa de poliolefina.

50 El recipiente de plástico está hecho de poliolefinas. El grupo de materiales de plástico denominado “poliolefinas”, o con otro nombre “polialquenos”, son polímeros producidos a partir de olefinas como monómero. Ejemplos de poliolefinas son polietileno, polipropileno, etc.

55 El material de plástico que proporciona una tasa de permeación de oxígeno tal como se define en el presente documento puede ser una película multicapa. Por ejemplo, un material de plástico adecuado comprende poliolefinas con la siguiente estructura: una primera capa de un copolímero de propileno modificado, una segunda capa de polietileno y una tercera capa de copoliéster.

Películas multicapa adecuadas para el concentrado que contiene citrato ácido se describen en los documentos EP 0733472 A2 y EP 0738589 A2.

60 Mediante la presente invención, esto se ha solucionado sorprendentemente al tener un material de plástico de poliolefinas que tiene una permeabilidad al oxígeno de más de $2 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ a $25^\circ\text{C}/90\%$ de HR.

65 Se ha mostrado que el material de envase de plástico de poliolefinas tiene la propiedad de reducir, o incluso evitar, los inconvenientes anteriores. El envase que contiene un concentrado que contiene citrato ácido, tal como se define en el presente documento, tiene una tasa de permeación de oxígeno definida. Se ha mostrado que con una tasa de permeación de oxígeno de más de $2 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ a $25^\circ\text{C}/90\%$ de HR; por ejemplo, más de $2,5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ a $25^\circ\text{C}/90\%$ de HR; o más de $3,5 \text{ g/m}^2/24 \text{ h}$ a $25^\circ\text{C}/90\%$ de HR.

ES 2 790 749 T3

El envase puede, por ejemplo, estar en forma de una bolsa, tal como una bolsa para de 3 a 6 l.

5 El concentrado que contiene citrato ácido comprende el ácido cítrico y el citrato en una relación de entre 75:25 y 85:15, por ejemplo, en una relación de 80:20. La relación considerada en el presente documento es la relación molar de ácido cítrico con respecto a citrato.

10 El envase comprende un concentrado que contiene citrato ácido que tiene una concentración total de citrato de entre 28 y 45 mM, por ejemplo, en una concentración total de citrato de 28, 35 o 45 mM.

El pH del concentrado que contiene citrato ácido incluido en el envase es de entre 2 y 3, por ejemplo, entre 2,2 y 2,4. Ejemplos de pH adecuado son 2,2, 2,3 y 2,4.

15 El concentrado que contiene citrato ácido incluido en el envase también puede comprender electrolitos y componentes adicionales adecuados para la diálisis. Un electrolito de este tipo es calcio (Ca^{2+}). El calcio está presente en una concentración en la que el concentrado que contiene citrato ácido, cuando se diluye para dar un fluido de diálisis listo para usar, comprende calcio (Ca^{2+}) en una concentración de 1,4-1,9 mM. Ejemplos de concentraciones de calcio en el listo para usar son 1,4, 1,45, 1,5, 1,55, 1,6, 1,65, 1,7, 1,75, 1,8, 1,85 y 1,9 mM.

20 Otro electrolito que debe incluirse en el concentrado que contiene citrato ácido es potasio. El potasio está presente en una concentración en la que, cuando el concentrado que contiene citrato ácido se diluye para dar un fluido de diálisis listo para usar, el fluido de diálisis comprende potasio (K^+) en una concentración de 0-4 mM, por ejemplo, potasio (K^+) en las siguientes concentraciones 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 y 4 mM.

25 Además, el concentrado que contiene citrato ácido también puede comprender magnesio (Mg^{2+}) como electrolito. El magnesio está presente de manera adecuada en una concentración para proporcionar una concentración de entre 0,25 mM y 0,75 mM en el concentrado que contiene citrato ácido diluido, tal como 0,5 mM de magnesio. Por ejemplo, el magnesio puede estar presente en una concentración de 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7 y 0,75.

30 El envase definido en el presente documento comprende un concentrado que contiene citrato ácido previsto para una dilución 1+34, o alternativamente 1+44, para formar un fluido de diálisis listo para usar.

35 El envase comprende un concentrado que contiene citrato ácido que tiene un pH de entre 2 y 3, por ejemplo, un pH de entre 2,2 y 2,4. Por ejemplo, el pH es 2,2, 2,3 o 2,4.

El envase descrito en el presente documento comprende un concentrado que contiene citrato ácido que tiene una composición que, cuando se diluye, proporciona un fluido de diálisis de la siguiente composición:

sodio	93-113 mM
potasio	0,0-4,0 mM
magnesio	0,25-0,75 mM
calcio	1,25-1,9 mM
ácido cítrico	0,75-0,85 mM
citrato	0,15-0,25 mM
cloruro	96-122
glucosa	0-11 mM

40 Además, el envase descrito en el presente documento comprende un concentrado que contiene citrato ácido que tiene una composición que, cuando se diluye, proporciona un fluido de diálisis de la siguiente composición:

sodio	93-113 mM
potasio	0,0-4,0 mM
magnesio	0,25-0,75 mM
calcio	1,25-1,9 mM
ácido cítrico	0,75-0,85 mM
citrato	0,15-0,25 mM

ES 2 790 749 T3

cloruro	96-122
glucosa	0,1-11 mM

Más específicamente, el concentrado que contiene citrato ácido puede tener una composición que, cuando se diluye, proporciona un fluido de diálisis de la siguiente composición:

sodio	93-113 mM
potasio	0,0-4,0 mM
magnesio	0,25-0,75 mM
calcio	1,25-1,9 mM
ácido cítrico	0,80 mM
citrato	0,20 mM
cloruro	96-122
glucosa	0-11 mM

5 Esta composición puede contener en otra opción 0,1-11 mM de glucosa. Por ejemplo, la composición puede comprender glucosa en una cantidad de 5,5 o 5,6 mM.

10 Dependiendo de la acidez, el pH bajo, existe una tendencia de formación de productos de degradación de la glucosa. Los productos de degradación de la glucosa incluyen compuestos como 5-HMF y FA. Además, los ésteres de glucosa están incluidos en este término. La cantidad de productos de degradación de la glucosa (PDG) formados puede ser alta debido a la presencia de oxígeno. Por tanto, al tener un recipiente de un material que tiene una permeación de oxígeno, por ejemplo, con una tasa de más de 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, el oxígeno formado tiene una posibilidad de permear de la solución de una manera apropiada para reducir la cantidad de productos de degradación de la glucosa formados y, de este modo, se minimiza la alteración de color. La alteración de color provocada por PDG se ha observado y discutido, por ejemplo, en "Singh. B.; Dean. G.R.; Cantor. S.M. The role of 5-(hydroxymethyl)-furfural in the discoloration of sugar solutions. J. Am. Chem. Soc. 1948. 70. 517-522" se establece una relación entre la alteración de color y la presencia de 5-HMF.

20 Otra realización de la divulgación es el concentrado que contiene citrato ácido para el mezclado con una fuente de bicarbonato para dar un fluido de diálisis listo para usar. Dicho concentrado que contiene citrato ácido comprende una concentración total de citrato de 28-45 mM; ácido cítrico y citrato en una relación (molar) de entre 75:25 y 85:15; tiene un pH de entre 2,1 y 2,4. Dicho concentrado de citrato ácido se sella en un recipiente que tiene una tasa de permeación de oxígeno de más de 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, la tasa de permeación de oxígeno es de más de 2,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, más de 3,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR. Por ejemplo, el concentrado que contiene citrato ácido comprende el ácido cítrico y el citrato en una relación (molar) de 80:20. El concentrado que contiene citrato ácido tal como anteriormente puede tener un pH de entre 2,2 y 2,4.

30 Otra realización de la divulgación es una composición, una composición de concentrado que contiene citrato ácido que comprende un recipiente y un concentrado que contiene citrato ácido para el mezclado con una fuente de bicarbonato para dar un fluido de diálisis listo para usar. Dicho concentrado que contiene citrato ácido comprende una concentración total de citrato de 28-45 mM; ácido cítrico y citrato en una relación (molar) de entre 75:25 y 85:15; tiene un pH de entre 2,1 y 2,4. Dicho concentrado de citrato ácido se sella en dicho recipiente que tiene una tasa de permeación de oxígeno de más de 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, la tasa de permeación de oxígeno es de más de 2,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, más de 3,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR. Por ejemplo, el concentrado que contiene citrato ácido comprende el ácido cítrico y el citrato en una relación (molar) de 80:20. El concentrado que contiene citrato ácido tal como anteriormente puede tener un pH de entre 2,2 y 2,4.

40 El concentrado que contiene citrato ácido puede, cuando se diluye para dar un fluido de diálisis listo para usar, comprender calcio (Ca²⁺) en una concentración de 1,4-1,9 mM.

El concentrado que contiene citrato ácido, cuando se diluye para dar un fluido de diálisis listo para usar, comprende potasio (K⁺) en una concentración de 0-4 mM.

45 El concentrado que contiene citrato ácido proporcionado está previsto para una dilución 1+34; o 1+44.

50 También se define un sistema en el presente documento. El sistema comprende un conducto de sangre arterial configurado para conectarse a un acceso vascular para la extracción de sangre de un paciente y un conducto de sangre venosa configurado para conectarse al acceso vascular para devolver la sangre al paciente, y el sistema comprende:

ES 2 790 749 T3

- una unidad de filtración con un lado de dializado y un lado de sangre, lado de sangre que está en comunicación de sangre con los conductos de sangre arterial y venosa;
- 5 - una fuente de concentrado que contiene citrato ácido, dicho concentrado que contiene citrato ácido comprende una concentración total de citrato de 28-45 mM; ácido cítrico y citrato en una relación (molar) de entre 75:25 y 85:15; tiene un pH de entre 2 y 3;
- 10 - una fuente de bicarbonato (por ejemplo, como hidrogenobicarbonato de sodio); y sistema que proporciona, tras mezclar dicho concentrado que contiene citrato ácido y dicho bicarbonato, un fluido de diálisis listo para usar que comprende citrato en una concentración total de 0,8-1 mM; 130-150 mM de sodio (Na⁺); 20-40 mM de bicarbonato.
- 15 Otro sistema proporcionado comprende un conducto de sangre arterial configurado para conectarse a un acceso vascular para la extracción de sangre de un paciente y un conducto de sangre venosa configurado para conectarse al acceso vascular para devolver la sangre al paciente, y el sistema comprende:
- 20 - una unidad de filtración con un lado de dializado y un lado de sangre, lado de sangre que está en comunicación de sangre con los conductos de sangre arterial y venosa;
- una fuente de concentrado que contiene citrato ácido proporcionada en forma del envase tal como se define en el presente documento;
- 25 - una fuente de bicarbonato (por ejemplo, como hidrogenobicarbonato de sodio); y sistema que proporciona, tras mezclar dicho concentrado que contiene citrato ácido y dicho bicarbonato, un fluido de diálisis listo para usar que comprende citrato en una concentración total de 0,8-1 mM; 130-150 mM de sodio (Na⁺); 20-40 mM de bicarbonato.
- 30 Otro sistema proporcionado comprende un conducto de sangre arterial configurado para conectarse a un acceso vascular para la extracción de sangre de un paciente y un conducto de sangre venosa configurado para conectarse al acceso vascular para devolver la sangre al paciente, y el sistema comprende:
- 35 - una unidad de filtración con un lado de dializado y un lado de sangre, lado de sangre que está en comunicación de sangre con los conductos de sangre arterial y venosa;
- una fuente de concentrado que contiene citrato ácido proporcionada en forma de concentrado que contiene citrato ácido tal como se define en el presente documento;
- 40 - una fuente de bicarbonato (por ejemplo, como hidrogenobicarbonato de sodio); y sistema que proporciona, tras mezclar dicho concentrado que contiene citrato ácido y dicho bicarbonato, un fluido de diálisis listo para usar que comprende citrato en una concentración total de 0,8-1 mM; 130-150 mM de sodio (Na⁺); 20-40 mM de bicarbonato.
- 45 Mediante cualquiera de estos sistemas se proporciona un fluido de diálisis listo para usar que tiene un pH de más de 7,25; o un pH de entre 7,3-7,6, preferiblemente un pH de entre 7,3-7,4, por ejemplo, un pH de 7,4.
- 50 El sistema incluye un concentrado que contiene citrato ácido que comprende ácido cítrico y citrato en una relación (molar) de entre 75:25 y 85:15, por ejemplo, una relación (molar) de 80:20.
- Además, el sistema proporciona un fluido de diálisis listo para usar que comprende calcio (Ca²⁺) en una concentración de entre 1,4 y 1,9 mM.
- 55 El sistema puede proporcionar un fluido de diálisis listo para usar que comprende potasio (K⁺), en una concentración de 0-4 mM.
- 60 La fuente de concentrado ácido está prevista para una dilución 1+34; o 1+44.
- El sistema descrito en el presente documento comprende una fuente de citrato ácido, como envase tal como se define en el presente documento, o como concentrado que contiene citrato ácido, por tanto una composición que, cuando se diluye, proporciona un fluido de diálisis de la siguiente composición:
- 65

sodio	93-113 mM
potasio	0,0-4,0 mM
magnesio	0,25-0,75 mM
calcio	1,25-1,9 mM
ácido cítrico	0,75-0,85 mM
citrato	0,15-0,25 mM
cloruro	96-122
glucosa	0-11 mM

Alternativamente puede proporcionarse un fluido de diálisis de la siguiente composición:

sodio	93-113 mM
potasio	0,0-4,0 mM
magnesio	0,25-0,75 mM
calcio	1,25-1,9 mM
ácido cítrico	0,75-0,85 mM
citrato	0,15-0,25 mM
cloruro	96-122
glucosa	0,1-11 mM

- 5 El sistema también incluye una fuente de bicarbonato que proporciona un fluido de diálisis listo para usar que comprende citrato en una concentración total de 0,8-1 mM; 130-150 mM de sodio (Na⁺); 20-40 mM de bicarbonato; y tiene un pH por encima de 7,25.

- 10 En una realización, la fuente de concentrado de diálisis que contiene citrato se conserva y se envasa en un material de plástico de poliolefinas. La permeabilidad al oxígeno se define para que sea de al menos 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR, por ejemplo, 2,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR; 3,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR.

Métodos de prueba y resultados

15 **EJEMPLO 1**

Se preparó un concentrado que contiene citrato ácido que comprende la siguiente composición:

	Concentrado	Listo para usar
cloruro de sodio	4615 mM	103 mM
cloruro de potasio	180 mM	4,0 mM
cloruro de magnesio	22,5 mM	0,5 mM
cloruro de calcio	78,8 mM	1,75 mM
ácido cítrico	38,3 mM	0,85 mM
citrato	6,8 mM	0,15 mM
glucosa	250 mM	5,6 mM

- 20 El pH del concentrado era 2,1.

El concentrado ácido se incluyó en un envase que comprende una película multicapa de poliolefinas (Sealed Air Nexcel[®] M312A) que tiene una tasa de permeación de oxígeno de 3,5 g/m²/día.

- 25 El concentrado que contiene cítrico ácido se mezcló entonces mezcló entonces con una fuente de bicarbonato, es decir una solución tamponada que comprende bicarbonato en una concentración de 37 mM.

El pH de la solución de diálisis final (a 37°C) se estimó a 7,22 (como valor teórico, no teniendo en cuenta la formación de dióxido de carbono).

EJEMPLO 2

5

Se preparó un concentrado que contiene cítrico ácido que comprende la siguiente composición

	Concentrado	Listo para usar
cloruro de sodio	4615 mM	103 mM
cloruro de potasio	180 mM	4,0 mM
cloruro de magnesio	22,5 mM	0,5 mM
cloruro de calcio	78,8 mM	1,75 mM
ácido cítrico	36,0 mM	0,80 mM
citrato	9,0 mM	0,20 mM
glucosa	250 mM	5,6 mM

El pH del concentrado era 2,2. El pH de la solución de diálisis final (a 37°C) se estimó a 7,25 (como valor teórico).

10

EJEMPLO 3

Se preparó un concentrado que contiene citrato ácido que comprende la siguiente composición:

	Concentrado	Listo para usar
cloruro de sodio	4615 mM	103 mM
cloruro de potasio	180 mM	4,0 mM
cloruro de magnesio	22,5 mM	0,5 mM
cloruro de calcio	78,8 mM	1,75 mM
ácido cítrico	33,8 mM	0,75 mM
citrato	11,3 mM	0,25 mM
glucosa	250 mM	5,6 mM

15

de la misma manera que en el ejemplo 1. El pH del concentrado se midió a pH 2,3. El pH de la solución de diálisis final (a 37°C) se estimó a 7,28 (como valor teórico).

EJEMPLO 4 - Prueba de estabilidad

20

Se investigó adicionalmente la estabilidad de un envase que comprende la composición del ejemplo 2, siguiendo la Farmacopea Europea 8.4 para soluciones de hemodiálisis, y la prueba para el "aspecto de la solución". La película multicapa del envase era de Sealed Air Nexcel® M312A.

25

La prueba se realizó como "prueba de esfuerzo", en la que el concentrado que contiene citrato ácido se mantuvo a 55°C y el 40% de HR, durante 14 días. El aspecto de la solución (es decir, el concentrado que contiene citrato ácido) se comprobó cuando se inició la prueba, tras 3, 7 y 14 días. La solución no estaba coloreada más intensamente que la solución de referencia (<Y7).

EJEMPLO 5 - Prueba de un envase en una máquina de diálisis

30

Se usó un envase que comprende el concentrado que contiene citrato ácido del ejemplo 2 en un sistema para el tratamiento de sangre extracorpóreo en un circuito de sangre extracorpóreo tal como se define en el presente documento, como fuente de concentrado ácido.

35

El sistema es una máquina de diálisis del modelo AK 200S, Gambro Lundia AB.

La fuente de concentrado que contiene citrato ácido era el concentrado tal como se define en el ejemplo 2; y la fuente de bicarbonato se proporcionó como BiCart™ (Gambro Lundia AB).

40

5 Los parámetros usados en la máquina fueron “140/34”, por tanto la máquina de diálisis proporcionó un fluido de diálisis que comprendía 140 mM de sodio y 34 mM de bicarbonato. El pH se midió casi inmediatamente en la solución lista para usar poniendo el electrodo de pH en el tubo de drenaje de la máquina de diálisis. El pH se midió en diferentes puntos de tiempo después de que la máquina de diálisis dio la “línea verde”. Se tardó 30 minutos (después de que la máquina dio la “línea verde”) en obtener un valor de pH estable. El pH se midió a 7,31 (medido 30 minutos después de la “línea verde”).

Ejemplo 6 - Experimento comparativo

10 Se repitió el ejemplo 5 con un envase que contiene un concentrado que contenía citrato ácido que tiene un pH de 1,3.

15 La fuente de concentrado ácido incluía ácido cítrico en una concentración para proporcionar 1 mM de ácido cítrico/citrato en el fluido de diálisis listo para usar. El pH del concentrado en el envase era de pH 1,3. Se usaron los mismos parámetros que en el ejemplo 5, y las mediciones de pH se realizaron de la misma manera. El pH de la solución de diálisis final (a 37°C) se midió a 7,24 (medido 30 minutos después de la “línea verde”).

20 Por tanto, puede hacerse una comparación de los ejemplos 1-3 y del ejemplo 5, y puede concluirse que puede obtenerse ventajosamente un fluido de diálisis que comprende un pH más próximo al pH fisiológico (es decir pH 7,4) con el envase que comprende un concentrado que contiene citrato ácido tal como se define en el presente documento, o con el concentrado que contiene citrato ácido sellado en el material de plástico especificado en el presente documento.

25 Aunque la invención se ha descrito en relación con lo que se considera en el presente documento que son las realizaciones más prácticas y preferidas, debe entenderse que la invención no debe limitarse a las realizaciones dadas a conocer. La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Un envase que incluye un concentrado que contiene citrato ácido que comprende

5 una concentración total de citrato de 28-45 mM;
 ácido cítrico y citrato en una relación molar de entre 75:25 y 85:15;
 10 glucosa; y
 que tiene un pH de entre 2 y 3;

caracterizado porque el envase comprende un material de plástico que tiene una tasa de permeación de oxígeno de
 15 más de 2 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR; preferiblemente más de 2,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR; preferiblemente más de 3,5 g/m²/24 h a 25°C/90% de HR.

2.- El envase según la reivindicación 1, en el que el concentrado que contiene citrato ácido tiene una composición que, cuando se diluye, proporciona un fluido de diálisis de la siguiente composición:

sodio	93-113 mM
potasio	0-4,0 mM
magnesio	0,25-0,75 mM
calcio	1,25-1,9 mM
ácido cítrico	0,75-0,85 mM
citrato	0,15-0,25 mM
cloruro	96-122 mM
glucosa	0,1-11 mM

20 3.- El envase según la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el concentrado que contiene citrato ácido comprende el ácido cítrico y el citrato en una relación molar de entre 80:20.

25 4.- El envase según la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el concentrado que contiene citrato ácido comprende una concentración total de citrato de 28-45 mM; preferiblemente de 28 mM, 35 mM o 45 mM.

30 5.- El envase según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el concentrado que contiene citrato ácido tiene un pH de entre 2,2 y 2,4, preferiblemente de 2,2, 2,3 o 2,4.

6.- El envase según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el concentrado que contiene citrato ácido, cuando se diluye para dar un fluido de diálisis listo para usar, comprende calcio (Ca²⁺) en una concentración de 1,4-1,9 mM.

35 7.- El envase según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el concentrado que contiene citrato ácido, cuando se diluye para dar un fluido de diálisis listo para usar, comprende potasio (K⁺) en una concentración de 0-4 mM.

40 8.- El envase según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que es de material de plástico que comprende poliolefinas, preferiblemente es una película multicapa de poliolefina.

9.- El envase según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la solución que contiene citrato ácida está prevista para una dilución 1+34 para formar un fluido de diálisis listo para usar.

45 10.- El envase según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la solución que contiene citrato ácida está prevista para una dilución 1+44 para formar un fluido de diálisis listo para usar.

50 11.- Sistema para el tratamiento de sangre extracorpóreo en un circuito de sangre extracorpóreo que comprende un conducto de sangre arterial configurado para conectarse a un acceso vascular para extraer sangre de un paciente y un conducto de sangre venosa configurado para conectarse al acceso vascular para devolver la sangre al paciente, comprendiendo el sistema:

- una unidad de filtración con un lado de dializado y un lado de sangre, lado de sangre que está en comunicación de sangre con los conductos de sangre arterial y venosa;

5 - una fuente de concentrado que contiene citrato ácido, que es un envase tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y

- una fuente de bicarbonato;

10 y sistema que está configurado para proporcionar, tras mezclar dicho concentrado que contiene citrato ácido y dicho bicarbonato, un fluido de diálisis listo para usar que comprende citrato en una concentración total de 0,8-1 mM; 130-150 mM de sodio (Na); 20-40 mM de bicarbonato.

15 12.- Sistema según la reivindicación 11, en el que el fluido de diálisis listo para usar tiene un pH de más de 7,25, un pH de entre 7,3-7,6, preferiblemente un pH de entre 7,3-7,4.

13.- El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que el fluido de diálisis listo para usar comprende además calcio (Ca^{2+}) en una concentración de 1,4-1,9 mM.

20 14.- El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el fluido de diálisis listo para usar comprende además potasio (K^+) en una concentración de 0-4 mM.

15.- El sistema según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que la fuente de concentrado ácido está prevista para una dilución 1+34 o 1+44.

25

Figura 1

