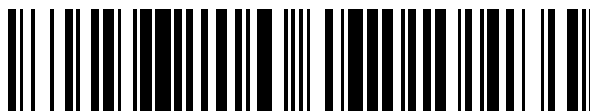


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 862 649**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 33/10 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 13176623 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.03.2021** **EP 2826476**

54 Título: **Fluido de diálisis sin calcio**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2021

73 Titular/es:

G.M.T. DE JONG B.V. (33.3%)

Singel 238

3311 KV Dordrecht, NL;

VAN DER MEULEN, JAN (33.3%) y

M.R. KORTE B.V. (33.3%)

72 Inventor/es:

DE JONG, GIJBERTUS MARIA THEODORUS;

VAN DER MEULEN, JAN y

KORTE, MARIO RICHARD

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkingen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 862 649 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

Fluido de diálisis sin calcio

5 La invención se refiere a un fluido de diálisis, a un fluido de diálisis para el uso en una terapia de hemodiálisis o terapia de hemodiafiltración, a un concentrado para preparar un fluido de diálisis y a un método para diálisis de sangre extracorpórea mediante hemodiálisis o hemodiafiltración.

10 El tratamiento de las enfermedades renales en etapa terminal normalmente implica hemodiálisis (HD), hemodiafiltración (HDF) o trasplante renal. En la HD y la HDF, la sangre del paciente pasa a través de un dializador que contiene una membrana semipermeable. Las membranas semipermeables pueden disponerse en diversas configuraciones, como, por ejemplo, conjuntos de fibras huecas. Esta membrana mantiene la sangre separada de la solución limpiadora, es *decir* el fluido de diálisis. Generalmente, se conocen en la técnica varios fluidos de diálisis. Típicamente, contienen sales (iones) disueltos. También pueden contener glucosa. Las toxinas e iones urémicos en la sangre difunden fuera de la sangre a través de la membrana semipermeable hacia el fluido de diálisis. El fluido de diálisis con las toxinas urémicas que salen del dializador se llama dializado. La concentración de iones y glucosa (si está presente) en el fluido de diálisis evita la difusión de estos elementos desde la sangre hasta tal punto que los niveles en sangre pueden volverse demasiado bajos. Esto evita, por ejemplo, que la concentración de potasio se vuelva peligrosamente baja. Las sustancias disueltas que están presentes en el fluido de diálisis en una concentración mayor que en el plasma, 15 difundirán a la sangre, siempre que la membrana semipermeable sea permeable a ellas. La cantidad que difundirá depende del gradiente de concentración a través de la membrana, la superficie disponible de la membrana y el flujo de sangre y fluido de diálisis. Además de la difusión, en HDF se filtra un gran volumen de plasma, por lo que las moléculas más grandes se eliminan del plasma con una pérdida de fluido plasmático como consecuencia. En esta modalidad, la pérdida de fluido plasmático se reemplaza por el fluido de diálisis. Este fluido se infunde directamente en el torrente sanguíneo a través de la máquina de diálisis.

20 Cuando la sangre de un paciente pasa a través de las fibras huecas en el dializador durante la HD o HDF, es extracorpórea y está expuesta a superficies xenobióticas. Tales superficies exhiben un grado variable de trombogenicidad y pueden iniciar la coagulación de la sangre del paciente, especialmente junto con la exposición de la sangre al aire en la trampa de aire. La formación de trombos resultante puede provocar la pérdida de sangre y la oclusión del circuito extracorpóreo que requiere detener la HD o HDF.

30 Para evitar la coagulación de la sangre en el circuito extracorpóreo durante la HD y la HDF, normalmente se añade un anticoagulante a la sangre antes de que entre al dializador. Más comúnmente, se usa heparina fraccionada o no fraccionada para este propósito. Un inconveniente de la heparina es que su uso conduce a la anticoagulación sistémica (es *decir* anticoagulación del paciente), lo que da lugar al riesgo de complicaciones hemorrágicas graves, particularmente en pacientes críticos. Los posibles efectos secundarios indeseables menores de la heparina son prurito, alergia, osteoporosis, hiperlipidemia y trombocitopenia. Por lo tanto, no se recomienda la heparina en pacientes con riesgo de hemorragia debido al uso concomitante de otros anticoagulantes (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K, inhibidores de trombina o inhibidores de prostaglandinas), lesiones gastrointestinales (gastritis, úlcera péptica y angiodisplasia), cirugía reciente, pericarditis o mayor riesgo de microhemorragias cerebrales.

40 Otro método para evitar la coagulación de la sangre es administrar citrato a la sangre del paciente que entra a la máquina de diálisis. El citrato forma complejos con el calcio ionizado (Ca^{2+} que no ha formado un complejo con otro compuesto, en particular una proteína; de ahora en adelante, denominado de forma abreviada "iCa"), que es el factor IV en la cascada de la coagulación y, de esta manera, el citrato inhibe la coagulación. Sin embargo, las formas de citrato también forman complejos con el magnesio ionizado, otro catión divalente (Mg^{2+} que no ha formado un complejo con otro compuesto, en particular una proteína; de ahora en adelante, denominado de forma abreviada "iMg"). Por tanto, el iMg contrarresta el efecto anticoagulante del citrato porque parte del citrato se une al magnesio y no está disponible para la unión al factor IV. Si se usa un fluido de diálisis que carece de iCa, o que carece de iCa así como iMg, el efecto anticoagulante permanece durante todo el paso de la sangre a través del dializador.

50 La anticoagulación sistémica debida a la presencia de citrato se evita eficazmente mediante el uso de un fluido de sustitución que contiene calcio, fluido de sustitución que también puede contener magnesio, que se añade a la sangre después del dializador antes de regresar al paciente. De esta forma el efecto anticoagulante del citrato se restringe al sistema extracorpóreo, es *decir* anticoagulación regional.

60 Otra ventaja del citrato sobre la heparina es que mejora la biocompatibilidad. Se ha demostrado que el citrato reduce la activación del complemento, la desgranulación de granulocitos y plaquetas y la liberación de IL-1b.

Una forma de usar citrato como anticoagulante en HD o HDF implica la infusión de citrato antes del dializador, la infusión de calcio después del dializador y el uso de un fluido de diálisis sin calcio, pero que contiene magnesio y acetato. Este método generalmente se llama anticoagulación regional con citrato (RCA). Los bajos niveles de iCa generados por la infusión de citrato en la línea arterial (la línea entre la vena de la que se extrae la sangre y el dializador, es *decir*, corriente arriba del dializador) deben elevarse en la línea venosa (es *decir* la línea corriente abajo del dializador a través de la cual la sangre dializada se devuelve al paciente) antes de que la sangre vuelva a entrar en

la circulación sistémica del paciente. La infusión de citrato y la infusión de calcio deben equilibrarse para evitar la toxicidad del citrato y la hipocalcemia o hipercalcemia sistémica en el paciente. Esto requiere una monitorización estrecha, que es un proceso laborioso.

5 El documento US 2011/0237996 se refiere a un método para realizar diálisis anticoagulante regional con citrato de la sangre de un paciente en donde se usa un fluido de diálisis que contiene calcio y citrato, pero en donde también se
 añade citrato a la sangre del paciente corriente arriba del dializador. Se propone una introducción controlada por
 10 ordenador del citrato en el torrente sanguíneo. Esta invención reivindica como ventaja en comparación con RCA, que no se requiere una bomba de infusión separada para iCa. Sin embargo, todavía necesita una bomba de infusión separada
 para citrato que puede causar toxicidad por citrato (la bomba de sangre de la máquina de diálisis puede detenerse
 durante el procedimiento de diálisis debido a algún problema técnico con el paciente o la máquina; debido a la
 ocurrencia de alarmas simultáneas y la necesidad de abordar las causas, es posible que se olvide fácilmente detener la
 bomba de citrato separada. Después de reiniciar la bomba de sangre, llegará al paciente una alta concentración de
 citrato).

15 El documento DE 196 54 746 se refiere a un método en donde se infunde a la sangre una solución de citrato de 1-15 mmol/l, preferiblemente 5-13 mmol/l, corriente arriba del dializador, cuya solución se caracteriza por una concentración de hidrogenocarbonato de 0-32 mmol/l. Se indica que la solución a usar para la infusión está sustancialmente libre de calcio y magnesio, lo que de acuerdo con la reivindicación 2 de este documento puede significar una concentración de
 20 aproximadamente 0,2 mmol/l (calcio). La diálisis posterior se realiza en un baño de diálisis que puede contener 6 mmol/l de citrato. A pesar del uso de heparina como anticoagulante, la eficiencia de la diálisis puede verse comprometida por el bloqueo de los poros de la membrana del dializador por la sangre coagulada. En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de formulaciones mejoradas de fluidos de diálisis que aumenten la eficiencia del tratamiento de hemodiálisis. Por lo tanto, se probó un fluido de diálisis que contenía citrato, pero también calcio, magnesio y acetato elaborado a partir de un concentrado líquido (Citrasate®) o de su equivalente seco (DRYalysate®) (cf. patente de EE. UU. núm. US 6,610,206 B1). Sin embargo, se ha informado que Citrasate sin el uso concomitante de heparina da como resultado la coagulación del dializador en dos de cada diez casos. (M. Dittich y otros J Am Soc Nephrol 19 (2008), página 461A, resumen F-P01576;).

30 Annie Tu y otros: "Heparin-Free Hemodialysis with Citrate-Containing Dialysate in Intensive Care Patients", Dialysis and Transplantation, vol. 29, núm. 10, 31 de octubre de 2000, páginas 620-624 y Y.-L. Cheng y otros: "Anticoagulation during haemodialysis using a citrate-enriched dialysate: a feasibility study", Nephrology Dialysis Transplantation, vol. 26, núm. 2, julio de 2010, páginas 641-646, también discuten el tratamiento de diálisis mediante el uso de un fluido de diálisis que contiene citrato, que contiene una cantidad sustancial de calcio (2,5 o 3,0 mEq/l en "Tu y otros" y 2,3 mEq/l en "Cheng y otros"). Estos documentos también informan sobre la coagulación del sistema en varios casos hasta el
 35 punto de que se tuvo que abandonar el tratamiento.

Sigue existiendo la necesidad de métodos alternativos de hemodiálisis o hemodiafiltración y de productos alternativos para el uso en dichos métodos, en particular de alternativas que permitan la prevención eficaz de la coagulación sanguínea durante la HD y la HDF, en donde uno o más problemas como los mencionados anteriormente o descritos en la presente descripción a continuación se reducen o superan.

40 Se ha descubierto ahora que la hemodiálisis o hemodiafiltración con un fluido de diálisis específico en combinación con un fluido de sustitución proporciona dicha alternativa.

45 En consecuencia, la invención se refiere a un fluido de diálisis que contiene citrato, donde la concentración de citrato está en el intervalo de más de 0,7 mmol/l y menos de 2 mmol/l, cuyo fluido de diálisis está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de magnesio, en donde el término "esencialmente libre de" significa una concentración inferior a 0,1 mmol/l, para el uso en una terapia de hemodiálisis o hemodiafiltración de sangre sin añadir citrato u otro anticoagulante a la sangre, corriente arriba del dializador,
 50 en donde el fluido de diálisis se va a usar para dializar o hemodiafiltrar sangre, cuya sangre dializada se va a mezclar con un fluido de sustitución, después de lo cual la sangre dializada se devolverá al sujeto sometido a la terapia, en donde el fluido de sustitución contiene calcio.

Además, la invención se refiere a un fluido de diálisis que está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de
 55 magnesio, el fluido de diálisis contiene

- 0,8 - 1,2 mmol/l de citrato;
 - 135 - 145 mmol/l de sodio;
 - 0 - 4,0 mmol/l de potasio;
 - 60 - 0 - 11 mmol/l de glucosa;
 - 25 - 37 mmol/l de bicarbonato;
- y cloruro en una concentración para mantener el equilibrio electroquímico, en donde el término "esencialmente libre de" significa una concentración inferior a 0,1 mmol/l.

La invención se refiere además a un concentrado líquido o seco adecuado para preparar un fluido de diálisis de acuerdo con la invención mediante la dilución de dicho concentrado líquido con agua o, respectivamente, mediante la reconstitución de dicho concentrado seco en agua, dicho concentrado contiene

- 5 - 0,39 - 0,75 % en moles de citrato, en particular 0,40 - 0,60 % en moles de citrato;
 - 67 - 88 % en moles de sodio, en particular 72 - 84 % en moles de sodio;
 - 0 - 2,5 % en moles de potasio, en particular 0,5-2,0 % en moles de potasio;
 - 0 - 7 % en moles de glucosa, en particular 1 - 6 % en moles de glucosa;
 10 - 12 - 20 % en moles de bicarbonato, en particular 15 a 20 % en moles de bicarbonato,
 todo basado en el total de citrato, sodio, potasio, glucosa, acetato, bicarbonato y cloruro en una cantidad para mantener el equilibrio electroquímico. El resto del contenido del fluido de diálisis es preferiblemente agua.

También se describe un kit de partes adecuado para preparar un fluido de diálisis de acuerdo con la invención, que comprende (i) un primer recipiente que contiene un primer concentrado, (ii) un segundo recipiente que contiene un segundo concentrado diferente del primer concentrado. En un aspecto, los concentrados son líquidos, que deben diluirse antes de su uso. En otro aspecto, al menos uno de los concentrados es un producto seco. En un aspecto ventajoso, el kit de partes comprende un (iii) un tercer recipiente que contiene un tercer concentrado diferente del primer y del segundo concentrado. En un aspecto ventajoso, dicho segundo recipiente y/o tercer recipiente son cartuchos que contienen sal de bicarbonato de sodio sólida (polvo o gránulos) y sal de cloruro de sodio (polvo o gránulos) respectivamente.

La invención se refiere además a un kit de partes que contiene (i) un fluido de diálisis de acuerdo con la invención, o un concentrado para dicho fluido de diálisis de acuerdo con la invención y (ii) un fluido de sustitución que contiene calcio y magnesio.

La invención se refiere además a un método para dializar o diafiltrar sangre extracorpóreamente, que comprende

- dializar o diafiltrar la sangre contra un fluido de diálisis que contiene citrato, donde la concentración de citrato está en el intervalo de más de 0,7 mmol/l y 2 mmol o menos, cuyo fluido de diálisis está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de magnesio; y
 30 - mezclar la sangre dializada con un fluido de sustitución que contiene calcio y preferiblemente magnesio, en donde el término esencialmente libre significa una concentración inferior a 0,1 mmol/l.

La Figura 1 muestra esquemáticamente cómo se pueden usar un fluido de diálisis y un fluido de sustitución para hemodiálisis o hemodiafiltración.

El término "o" como se usa en la presente se define como "y/o" a menos que se especifique de cualquier otra manera.

El término "un" o "una" como se usa en la presente descripción se define como "al menos uno" a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Al referirse a un sustantivo (*por ejemplo* un compuesto, un aditivo, *etc.*) en singular, el plural debe incluirse

Cuando se hace referencia en la presente descripción a "esencialmente libre", esto generalmente significa que un componente está ausente (no detectable), o -si está presente- en un nivel tan bajo, típicamente presente como resultado de una impureza en los ingredientes usados para la preparación de una composición de la invención, y en una concentración tal que no provoque ningún efecto no deseado significativo. En particular, una composición se considera esencialmente libre de un componente, si la concentración es inferior a 0,1 mmol/l, más en particular inferior a 0,01 mmol/l (en una composición líquida) y/o inferior a 0,1 % en peso del peso seco de la composición, más en particular inferior a 0,01 % en peso del peso seco (en una composición líquida o en un producto seco, tal como un concentrado seco).

Como se conoce generalmente, un ácido o base disuelto en agua formará un equilibrio ácido-base que es característico de un ácido o base específico, dependiendo de su constante de disociación. Por ejemplo, cuando el citrato trisódico ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) se disuelve en un líquido acuoso se formará un equilibrio entre $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7^{2-}$, $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_7^{1-}$ y $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ (ácido cítrico totalmente protonado), en relaciones específicas para el pH existente en el líquido. Por tanto, cuando en la presente descripción se hace referencia a un carboxilato, como el citrato, disuelto en un líquido acuoso, esto incluye el carboxilato (citrato) que forma parte del grupo ácido completamente protonado (por ejemplo, ácido cítrico - $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$), así como el grupo parcialmente (por ejemplo, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7^{2-}$, $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_7^{1-}$) o completamente desprotonado (*por ejemplo* $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-}$) así como sus sales. Asimismo, cuando un ácido carboxílico se disuelve en un líquido acuoso, formará un equilibrio con las diversas bases conjugadas del ácido carboxílico.

En la presente descripción se hace referencia a elementos de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio) y a elementos de metales alcalinos (sodio, potasio). En general, los nombres de esos elementos se escriben en la presente descripción en su totalidad ("calcio", "magnesio", "sodio" o "potasio", respectivamente), cuando se refieren a la

5 cantidad/concentración total de los elementos respectivos en una composición (fluido de diálisis, sangre, fluido de sustitución, concentrado). Los elementos están típicamente presentes en forma iónica, como un ion libre (también denominado ionizado), como parte de un complejo o como parte de una sal (en particular, en un concentrado sólido). La cantidad o concentración de un elemento se puede determinar de forma habitual con una técnica convencional como la espectroscopía de emisión atómica o la espectroscopía de absorción atómica.

10 El término 'ionizado' como adjetivo para un elemento metálico, *i.c* el calcio ionizado (iCa) y/o el magnesio ionizado (iMg) se usa para el calcio o magnesio que está disponible para formar un complejo con citrato, en particular en sangre. La concentración de iCa o iMg se puede determinar de forma habitual, también en un fluido complejo como la sangre, por ejemplo, mediante el uso de espectrometría de emisión atómica. Para iCa un analizador de gases en sangre como el ABL-800 es particularmente adecuado. Como indicación general, en sangre el 50-80 % del calcio se une a una proteína o un pequeño agente formador de complejos (como el citrato). 20-50 % de calcio está presente como iCa. De acuerdo con la presente invención, el término 'hemodiálisis' (HD) se usa para una técnica en donde la sangre se somete extracorpóreamente a un tratamiento en donde las toxinas, metabolitos e iones de la sangre se dejan difundir a un fluido (el fluido de diálisis) que se separa de la sangre a través de una membrana semipermeable. La difusión tiene lugar en un dializador, un dispositivo al que también se denomina en la técnica riñón artificial, ya que elimina las toxinas que típicamente los riñones eliminan de la sangre en una persona sana. La hemodiálisis es, por tanto, una especie de terapia de sustitución renal.

20 La hemodiafiltración se puede considerar como una combinación de difusión y filtración. La sangre se bombea a través del compartimento de la sangre de un dializador y se usa una presión transmembrana aumentada para filtrar el fluido plasmático. El dializador, normalmente un dializador de alto flujo, se usa para filtrar el fluido plasmático del compartimento de la sangre al compartimento del dializado. La pérdida de fluido plasmático en el compartimento de la sangre se reemplazará por el fluido de diálisis que se infunde directamente en la línea de la sangre. Al mismo tiempo, se suministra fluido de diálisis al compartimento del dializado del dializador como en la HD. La combinación de difusión y filtración es particularmente útil porque da como resultado una buena eliminación de solutos de peso molecular grande y pequeño.

30 Como se usa en la presente descripción, "estéril" significa en particular que la calidad microbiológica es satisfactoria para el uso previsto. Para hemodiálisis, el fluido de diálisis es estéril si cumple los requisitos de la 7ª edición de la Farmacopea europea del año 2013, disponible en [ht.t.p://online.pheur.org/entry.htm](http://online.pheur.org/entry.htm). (Monografía "Solutions for hemofiltration and for hemodiafiltration").

35 Ventajosamente, la HD o la HDF de acuerdo con la invención se dirige al uso combinado del fluido de diálisis y el fluido de sustitución.

El fluido de diálisis contiene citrato. El fluido de diálisis está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de magnesio. El fluido de diálisis está preferiblemente libre de iones metálicos divalentes.

40 En principio, el fluido de diálisis puede contener uno o más ácidos orgánicos adicionales, como acetato. En una modalidad, el fluido de diálisis contiene acetato de 0-1 mmol/l. En una modalidad, el concentrado contiene 0-0,7 % en moles de acetato. En una modalidad ventajosa, el fluido de diálisis está esencialmente libre de acetato y - preferiblemente esencialmente libre de otros ácidos orgánicos excepto citrato (presente como ácido libre o como una de sus bases conjugadas; es *decir* como anión carboxilato).

45 El fluido de sustitución contiene calcio (iCa) y preferiblemente magnesio (iMg).

50 El fluido de sustitución normalmente está esencialmente libre de acetato, citrato y otros ácidos orgánicos. Preferiblemente, el fluido de sustitución es una solución que consiste esencialmente en una sal de calcio y, si se desea, una sal de magnesio en agua. En una modalidad ventajosa, el fluido de sustitución consiste en una solución de cloruro de calcio en agua o una solución de cloruro de calcio y cloruro de magnesio en agua.

55 Sorprendentemente, la combinación del fluido de diálisis y el fluido de sustitución (para el uso) de acuerdo con la invención permite una adecuada anticoagulación en el circuito de diálisis extracorpóreo mientras que la infusión de cationes divalentes después del dializador (infusión de calcio y preferiblemente de magnesio, mediante el uso del fluido de sustitución) permite al médico adaptar de forma personalizada el metabolismo del calcio del paciente. El hecho de que el fluido de diálisis esté libre de calcio y de magnesio evita la necesidad de acetato en el fluido de diálisis, que se afirma que causa inestabilidad hemodinámica.

60 En particular, también es una ventaja de la invención que no sea necesario añadir citrato u otro anticoagulante a la sangre, corriente arriba del dializador y que el citrato en el fluido de diálisis sea suficiente para evitar la coagulación.

65 Puede producirse toxicidad por citrato cuando los niveles de citrato en sangre del paciente están por encima de 2,5 mmol/l. En la presente invención, generalmente se evita un riesgo sustancial de alcanzar tales niveles, porque no se usa una bomba separada para infundir citrato en el circuito de diálisis extracorpóreo. El fluido de diálisis puede ser la única fuente de citrato en el proceso de HD o HDF, y una concentración de citrato por debajo de 2,0 mmol/l típicamente es

5 suficiente para una anticoagulación extracorpórea eficaz. Por su diseño, la invención evita niveles de citrato en sangre de >2,0 mmol/l. Generalmente, se considera que una concentración tan baja no es tóxica, ya que generalmente es lo suficientemente baja como para permitir la metabolización en el músculo esquelético y el tejido hepático. Solo en casos de insuficiencia hepática grave combinada con shock severo o de ciertas enfermedades metabólicas (raras), el metabolismo del citrato puede escasear y producir niveles de citrato en sangre demasiado elevados. La cantidad de calcio y magnesio que migra al fluido de diálisis se correlaciona positivamente con los niveles de iCa y iMg en la sangre que entra al dializador y con el flujo de sangre y fluido de diálisis. La pérdida de estos cationes divalentes debe sustituirse en la sangre del paciente corriente abajo del dializador. El riesgo de sustituir demasiado a los cationes divalentes se minimiza por la correlación positiva entre los niveles en sangre y la pérdida sobre la membrana semipermeable. El riesgo de sustituir una cantidad insuficiente de cationes divalentes con los programas recomendados se supera, en particular, mediante la medición del nivel de iCa en sangre en la línea arterial (que refleja la concentración de iCa existente en el paciente) antes de la diálisis y aproximadamente 2 horas después del inicio de la primera sesión de HD o HDF. La velocidad de sustitución debe aumentarse si 2 horas después del inicio, el nivel de iCa disminuye en un 10 % o más en comparación con los niveles previos a la diálisis y si 2 horas después del inicio el nivel de iCa está por debajo del valor normal. Si se cumplen ambos requisitos previos, la velocidad de sustitución debe aumentarse en un 10 % y debe realizarse una medición de iCa posterior a la diálisis. Si solo se cumple uno de los 2 requisitos previos, la velocidad de sustitución debe aumentarse en un 5 % y debe realizarse una medición de iCa posterior a la diálisis.

20 Por tanto, esta invención ofrece muchas ventajas, que incluyen la eliminación potencial de los inconvenientes bien conocidos de la anticoagulación con heparina (como el aumento del riesgo de hemorragia y los efectos secundarios del fármaco heparina) y el tratamiento de las deficiencias críticas de la anticoagulación con citrato clásica. Por ejemplo, no se requiere una infusión de citrato separada, por lo que no se necesita una bomba de infusión separada, lo que haría que la anticoagulación con citrato fuera menos laboriosa en comparación con la técnica de anticoagulación con citrato actual.

25 Además, una bomba separada con citrato produce el riesgo de acumulación de citrato en caso de detener la bomba de sangre de la máquina de diálisis. Durante la diálisis, es posible que deba detenerse temporalmente la bomba de sangre debido a problemas técnicos del procedimiento de diálisis. Si la bomba de infusión separada con citrato no se detiene simultáneamente, se infundirá un chorro de citrato concentrado cuando se reinicie la bomba de sangre. Esto puede causar toxicidad por citrato en el paciente. La invención evita esta acumulación de citrato.

30 La monitorización frecuente del iCa sistémico y los ajustes posteriores de la velocidad de infusión de calcio se reducen a la primera sesión de HD o HDF solo para un paciente específico y típicamente comprende hasta un máximo de 3 muestras. Esta invención elimina el peligro de posibles fallos del equipo y errores del usuario, lo que da como resultado la mejora la seguridad del paciente.

35 El fluido de diálisis (para el uso) de acuerdo con la invención se usa generalmente en combinación con un fluido de sustitución, en donde el fluido de diálisis se usa para hemodializar o hemodiafiltrar sangre, cuya sangre dializada se mezcla con el fluido de sustitución, después de lo cual la sangre dializada se devolverá al sujeto que se somete a la terapia, en donde el fluido de sustitución contiene calcio. En caso de hemodiafiltración de sangre, la pérdida de fluido plasmático debe sustituirse por el mismo fluido de diálisis. El fluido de diálisis es una solución acuosa de citrato y normalmente uno o más componentes adicionales. El fluido de diálisis normalmente está esencialmente libre de disolventes distintos del agua.

45 En una modalidad preferida particularmente, el fluido de diálisis está esencialmente libre de cationes divalentes u otros cationes que son capaces de formar un complejo con citrato, lo que reduce de esta manera la eficacia del citrato.

50 Generalmente se añade un fluido de sustitución a la sangre dializada o diafiltrada que contiene magnesio. La cantidad de citrato en el fluido de diálisis se elige generalmente de manera que sea suficiente para anticoagular la sangre del paciente en el circuito de diálisis extracorpóreo.

La concentración de citrato es superior a 0,7 mmol/l. La concentración de citrato es preferiblemente de 0,8 mmol/l o más.

55 La concentración de citrato puede ser 0,9 mmol/l o más, o 1,0 mmol/l o más.

La concentración de citrato en el fluido de diálisis para el uso de acuerdo con la invención o para el uso en un método de acuerdo con la invención es 2 mmol/l o menos, en particular 1,5 mmol/l o menos.

60 Normalmente, el fluido de diálisis también contiene sodio, generalmente en una concentración de más de 100 mmol/l. Preferiblemente, la concentración de sodio es de al menos 135 mmol/l. La concentración de sodio es normalmente inferior a 150 mmol, en particular 145 mmol/l o menos.

65 Opcionalmente, el fluido de diálisis comprende potasio. Si está presente, la concentración es preferiblemente al menos 0,5 mmol/l, en particular al menos 1,0 mmol/l. La concentración de potasio es normalmente de 4 mmol/l o menos.

Opcionalmente, está presente glucosa. Normalmente, no hay otros carbohidratos presentes. La concentración total de carbohidratos, en particular la concentración de glucosa, es normalmente de 11 mmol/l o menos. Si está presente, la concentración de glucosa en el fluido de diálisis es normalmente al menos 1 mmol/l.

5 Normalmente, el fluido de diálisis comprende bicarbonato. Normalmente, la concentración de bicarbonato es superior a 20 mmol/l, preferiblemente al menos 25 mmol/l. La concentración de bicarbonato es normalmente inferior a 50 mmol/l, preferiblemente 40 mmol/l o menos.

10 Normalmente, el fluido de diálisis también contiene cloruro. Típicamente, el cloruro está presente en una concentración eficaz para mantener el equilibrio electroquímico.

El pH del fluido de diálisis normalmente está en el intervalo de 7 a 9 (medido con un electrodo de pH estándar a 25 °C).

15 El fluido de diálisis está típicamente esencialmente libre de heparina y preferiblemente esencialmente libre de cualquier anticoagulante distinto del citrato.

20 Normalmente, el fluido de diálisis está esencialmente libre de fosfato. Sin embargo, en una modalidad específica, el fluido de diálisis contiene fosfato. La presencia de fosfato es particularmente útil en caso de que el fluido de diálisis esté destinado a diálisis nocturna o diálisis permanente (24 horas).

El fluido de diálisis es preferiblemente estéril, al menos cuando se usa para la diálisis. Preferiblemente, el fluido de diálisis, respectivamente un concentrado para el fluido de diálisis, se envasa estéril, pero en principio el fluido de diálisis también se puede esterilizar poco o inmediatamente antes de su uso.

25 En una modalidad, el fluido de diálisis se prepara al disolver ácido cítrico o una sal de citrato, preferiblemente citrato trisódico, y los demás componentes que puedan estar presentes, como bicarbonato, preferiblemente bicarbonato de sodio, potasio (como sal de citrato, sal de cloruro o sal de bicarbonato) en agua. Si el pH es más alto de lo deseado, el pH puede ajustarse con un ácido, preferiblemente ácido clórico (HCl) o ácido cítrico (C₆H₈O₇); si el pH es inferior al deseado, el pH puede ajustarse con una base, preferiblemente citrato trisódico, carbonato bisódico o hidróxido de sodio.

30 En una modalidad ventajosa, el fluido de diálisis se prepara mediante la mezcla de dos o más concentrados, cada uno de los cuales comprende una parte de los ingredientes necesarios para el fluido de diálisis.

35 La mezcla de los concentrados puede realizarse aislada del HD o HDF o puede realizarse de forma continua en unidades de mezcla, que forman parte del sistema de HD o HDF (ver la Figura 1). Otros componentes del fluido de diálisis pueden estar presentes en cualquiera de los concentrados o en ambos.

40 En una modalidad ventajosa, al menos uno de dichos concentrados es un líquido y al menos un concentrado es un sólido tal como un sólido en partículas (granulado o en polvo). En tal modalidad, preferiblemente, un concentrado que contiene bicarbonato es el concentrado sólido. Un concentrado sólido se aloja ventajosamente en un cartucho a través del cual se deja fluir agua durante el uso, lo que da como resultado la disolución del concentrado sólido en el agua, y en donde la solución resultante debe mezclarse con el concentrado líquido. Tales cartuchos se conocen, por ejemplo, de Gambro. En caso de que el fluido de diálisis se prepare a partir de tres concentrados, el tercero también puede ser un sólido, como un sólido en partículas (granulado o en polvo). Un concentrado sólido comprende preferiblemente solo un ingrediente, tal como solo bicarbonato, solo NaCl o solo citrato.

45 Esto se considera ventajoso en vista de la disolución bien controlada del concentrado sólido.

50 En una modalidad se mezclan un primer concentrado que contiene citrato, preferiblemente citrato trisódico, y un segundo concentrado que contiene bicarbonato, preferiblemente bicarbonato de sodio. Opcionalmente, el segundo concentrado también comprende citrato. Cualquier otro ingrediente puede estar presente en cualquiera de los concentrados. En una modalidad específica en donde el fluido de diálisis se va a preparar a partir de dos concentrados, el primer concentrado consiste al menos sustancialmente en un bicarbonato sólido y el segundo concentrado consiste en citrato y cualquier componente opcional distinto del bicarbonato.

55 En una modalidad adicional, un primer concentrado comprende bicarbonato, un segundo concentrado comprende NaCl y citrato más cualquier componente opcional están presentes cada uno independientemente en el primer concentrado, el segundo concentrado o en ambos.

60 En una modalidad adicional, un primer concentrado comprende bicarbonato, un segundo concentrado comprende NaCl y un tercer concentrado comprende citrato más cualquier componente opcional. En tal modalidad, el primer y segundo concentrados son ventajosamente sólidos (tales como partículas sólidas) mientras que el tercer concentrado es un concentrado líquido. Los concentrados sólidos se disuelven típicamente por separado en agua y las soluciones resultantes se mezclan con el concentrado líquido.

65

- La concentración de calcio en el fluido de sustitución es normalmente de al menos 350 mmol/l, preferiblemente de al menos 500 mmol/l. La concentración de calcio normalmente es inferior a 2200 mmol/l, en particular 1600 mmol/l o menos.
- 5 Si está presente, la concentración de magnesio en el fluido de sustitución normalmente es al menos 180 mmol/l, preferiblemente al menos 220 mmol/l. La concentración de magnesio normalmente es inferior a 1000 mmol/l, en particular 500 mmol/l o menos.
- 10 El pH del fluido de sustitución normalmente está en el intervalo de 6-7. El fluido de sustitución normalmente es estéril.
- La hemodiálisis o hemodiafiltración en relación con la presente invención, generalmente se dirige al uso combinado de (i) el fluido de diálisis que contiene citrato, pero esencialmente libre de calcio y magnesio, con (ii) el fluido de infusión de sustitución que contiene calcio y preferiblemente magnesio (ambos cationes divalentes).
- 15 La hemodiálisis o hemodiafiltración de acuerdo con la invención es adecuada para el tratamiento de cualquier tipo de sangre, en particular sangre humana. La sangre normalmente es de un paciente que padece insuficiencia renal. La hemodiálisis o hemodiafiltración de acuerdo con la invención es particularmente ventajosa para el tratamiento de sangre de un ser humano con insuficiencia renal y riesgo de hemorragia debido al uso concomitante de anticoagulantes (por ejemplo, antagonistas de la vitamina K, inhibidores de trombina o inhibidores de prostaglandinas), lesiones gastrointestinales (por ejemplo, gastritis, úlcera péptica y angiodisplasia), cirugía reciente o pericarditis. La sangre también puede ser de un ser humano que padece insuficiencia renal con riesgo de desarrollar microhemorragias cerebrales.
- 20 Normalmente, en la HD o la HDF, la sangre se bombea a través de un circuito extracorpóreo con un dializador. El dializador está dividido por una membrana semipermeable en un compartimento de la sangre y un compartimento de fluido de diálisis. En el compartimento de la sangre, el flujo de sangre está preferiblemente contracorriente al flujo del fluido de diálisis en el compartimento de fluido de diálisis, aunque también es posible un flujo concurrente.
- 25 Durante la HD o la HDF, el citrato difunde a la sangre del paciente, mientras que el calcio (y el magnesio si la concentración de iMg en la sangre es más alta que en el fluido de diálisis, que generalmente es el caso) difunde al fluido de diálisis. Dicho intercambio de citrato, calcio (y magnesio) en el dializador da como resultado una anticoagulación eficaz de la sangre del paciente en el circuito de diálisis extracorpóreo, en donde se dializa la sangre del paciente.
- 30 La cantidad de calcio, respectivamente magnesio, perdida en el fluido de diálisis se correlaciona positivamente con los niveles de iCa, respectivamente iMg, en la sangre que entra al dializador y con el flujo sanguíneo y el flujo de fluido de diálisis. La pérdida de estos cationes divalentes debe sustituirse en la sangre del paciente corriente abajo del dializador. El riesgo de sustituir demasiado los cationes divalentes se minimiza por la correlación positiva antes mencionada entre los niveles en sangre y la pérdida sobre la membrana semipermeable. El riesgo de sustituir una cantidad insuficiente de cationes divalentes con los horarios recomendados se supera mediante la medición del nivel de iCa en sangre en la línea arterial antes de la diálisis y 2 horas después del inicio de la primera sesión de HD o HDF. La velocidad de sustitución debe aumentarse si 2 horas después del inicio, los niveles de iCa disminuyeron en un 10 % o más en comparación con los niveles previos a la diálisis y si 2 horas después del inicio, el nivel de iCa estaba por debajo del valor normal. Si se cumplen ambos requisitos previos, la velocidad de sustitución debe aumentarse en un 10 % y debe realizarse una medición de iCa posterior a la diálisis. En particular para la HD, se prefiere que la velocidad de sustitución se incremente en un 5 % y se realice una medición de iCa posterior a la diálisis, si solo se cumple uno de los dos requisitos previos.
- 35 En una modalidad preferida, el fluido de diálisis es para el uso en combinación con el fluido de sustitución, en donde la velocidad de administración del fluido de sustitución se determina basándose en la velocidad de flujo sanguíneo de la sangre dializada y la homeostasis del calcio y, opcionalmente, la homeostasis del fosfato del sujeto sometido a la terapia
- 40 Esto se puede lograr de varias formas, y los expertos comprenderán cómo llevarlo a cabo basándose en el conocimiento general común y la información descrita en la presente descripción.
- 45 Por ejemplo, en caso de que la homeostasis del calcio del paciente esté bien controlada con un fluido de diálisis convencional que contiene Ca 1,25 mmol/l, la velocidad de administración del fluido de infusión de sustitución que contiene Ca en la sangre del paciente es de acuerdo con el siguiente programa, que es especialmente adecuado para la HD:
- | | |
|---|------------------|
| flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo > 200 ml/min | Ca 0,20 mmol/min |
| flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo 150 ml/min | Ca 0,16 mmol/min |
| flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo 100 ml/min | Ca 0,13 mmol/min |

Alternativamente, en caso de que la homeostasis del calcio del paciente esté bien controlada con un fluido de diálisis convencional que contiene Ca 1,5 mmol/l, la velocidad de administración del fluido de infusión de sustitución que contiene Ca en la sangre del paciente es de acuerdo con el siguiente programa:

flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo > 200 ml/min Ca 0,22 mmol/min
 flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo 150 ml/min Ca 0,18 mmol/min
 flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo 100 ml/min Ca 0,15 mmol/min

5

Alternativamente, en caso de que la homeostasis del calcio del paciente esté bien controlada con un fluido de diálisis convencional que contiene Ca 1,75 mmol/l, la velocidad de administración del fluido de infusión de sustitución que contiene Ca en la sangre del paciente es de acuerdo con el siguiente programa:

flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo > 200 ml/min Ca 0,24 mmol/min
 flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo 150 ml/min Ca 0,20 mmol/min
 flujo sanguíneo en el circuito extracorpóreo 100 ml/min Ca 0,17 mmol/min.

10

A modo de ejemplo, la invención se describirá ahora con más detalle en referencia a la Figura 1, que ilustra un proceso de HD, haciendo uso de dos concentrados para preparar el fluido de diálisis. Sobre la base de la presente descripción, el conocimiento general común y el equipo conocido (disponible comercialmente, por ejemplo, de Gambro o Fresenius), el experto también podrá reducir a la práctica otras modalidades de la invención.

15

La sangre se extrae de la circulación sanguínea del paciente y se transporta a un dializador a través de una bomba de sangre en la llamada línea arterial de un circuito extracorpóreo. La presión en la línea arterial antes de la bomba de sangre es registrada por un sensor de presión. El aumento de presión en la línea arterial puede indicar la formación de coágulos en el circuito extracorpóreo. En el dializador, la sangre pasa a lo largo de una membrana semipermeable. En el otro lado de la membrana semipermeable, el fluido de diálisis fluye en la dirección opuesta *por ejemplo* contracorriente a la sangre. En caso de que un paciente comience la HD y la HDF, el flujo del fluido de diálisis puede ser concurrente durante las primeras dos sesiones.

20

La Figura 1 muestra esquemáticamente un sistema para realizar una hemodiálisis de acuerdo con la invención.

25

Lista de referencia de la Figura 1

- ref. 1,1 = Sangre del paciente
- ref. 1,2 = Sensor de presión arterial
- ref. 1,3 = Bomba de sangre
- ref. 1,4 = Sensor de presión arterial
- ref. 1,5 = Dializador
- ref. 1,6 = Sensor de aire de la trampa de aire
- ref. 1,7 = Sensor de presión venosa
- ref. 1,8 = Sangre al paciente
- ref. 1,10 = Concentrado que contiene citrato y mecanismo de suministro
- ref. 1,11 = Válvula mezcladora
- ref. 1,12 = Agua
- ref. 1,13 = Cartucho de bicarbonato y mecanismo de suministro
- ref. 1,14 = Bomba de dializado
- ref. 1,15 = Dializado usado
- ref. 1,20 = Fluido de sustitución que contiene cationes divalentes

30

35

40

Como se muestra en la Figura 1, el fluido de diálisis se puede preparar mediante la mezcla a través de una válvula una solución de bicarbonato con una solución de citrato.

45

La válvula mezcladora asegura que se suministre un fluido de diálisis con una conductividad y temperatura específicas a la bomba de fluido de diálisis, que determina el régimen de flujo del fluido de diálisis, que en su mayoría es de 500 ml/min. La solución de bicarbonato se prepara mediante la adición de agua a un cartucho de bicarbonato y luego se transporta a través de una válvula mezcladora a la solución que contiene citrato. Esta última solución se prepara mediante la dilución de un concentrado que contiene citrato a través de una válvula mezcladora con agua. Después de pasar el dializador, el fluido de diálisis se llama dializado.

50

Después del dializador, la sangre pasa preferiblemente por una trampa de aire y, posteriormente, los cationes divalentes que contienen fluido de infusión de sustitución se añaden a la sangre en la denominada línea venosa. Normalmente,

55

también se registra la presión en la línea venosa y una caída de esta presión puede indicar la formación de un coágulo en el circuito extracorpóreo.

Ejemplos

5

Ejemplo 1: kit de partes que contiene dos concentrados

El primer concentrado es un concentrado acuoso que comprende:

10

entre 36 y 54 mmol/l de citrato;
entre 4500 y 4700 mmol/l de sodio;
entre 45 y 135 mmol/l de potasio;
entre 135 y 500 mmol/l de glucosa;
e iones cloruro para mantener el equilibrio electroquímico.

15

El segundo concentrado es una solución acuosa que comprende entre 600 y 1000 mmol/l de bicarbonato de sodio.

El primer concentrado, el segundo concentrado y el agua se pueden mezclar en una relación de 1 a aproximadamente 1,75 a aproximadamente 42,25 para obtener un fluido de diálisis adecuado para el uso de acuerdo con la invención.

20

Ejemplo 2: kit de partes que contiene tres concentrados

El primer concentrado es un concentrado acuoso que contiene sodio, potasio, glucosa y cloruro que comprende:

25

entre 100 y 500 mmol/l de citrato;
entre 0 y 1500 mmol/l de sodio;
entre 0 y 1500 mmol/l de potasio;
entre 300 y 5500 mmol/l de glucosa e iones cloruro para mantener el equilibrio electroquímico.

30

Este concentrado es especialmente adecuado para mezclar con una solución de bicarbonato de sodio preparada a partir de un cartucho (segundo concentrado, libre de citrato) y una solución de cloruro de sodio preparada a partir de un cartucho (tercer concentrado, libre de citrato). El primer concentrado se puede mezclar con la solución que contiene bicarbonato (34 mmol/l), sodio (140 mmol/l) y agua en una relación de volumen de 1: 200 o 1:400 para obtener un fluido de diálisis adecuado para el uso de acuerdo con la invención.

35

Ejemplo 3: kit de partes que contiene dos concentrados

El primer concentrado comprende:

40

entre 4500 y 4700 mmol/l de sodio;
entre 45 y 135 mmol/l de potasio;
entre 135 y 500 mmol/l de glucosa e iones cloruro para mantener el equilibrio electroquímico.

El segundo concentrado (concentrado que contiene bicarbonato de sodio) comprende:

45

entre 21 y 31 mmol/l de citrato
entre 600 y 1000 mmol/l de bicarbonato de sodio

Estos concentrados son particularmente adecuados para mezclar en una relación de primer concentrado: segundo concentrado: agua en una proporción de volumen de 1: aproximadamente 1,75: aproximadamente 40 (*por ejemplo* 1: 1,755: 42,245) para obtener un fluido de diálisis adecuado para el uso de acuerdo con la invención.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un fluido de diálisis que contiene citrato, donde la concentración de citrato está en el intervalo de más de 0,7 mmol/l y menos de 2 mmol/l, cuyo fluido de diálisis está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de magnesio, en donde el término 'esencialmente libre de significa una concentración inferior a 0,1 mmol/l, para el uso en una terapia de hemodiálisis o terapia de hemodiafiltración de sangre sin añadir citrato u otro anticoagulante a la sangre, corriente arriba del dializador, en donde el fluido de diálisis se va a usar para dializar o hemodiafiltrar sangre, cuya sangre dializada se va a mezclar con un fluido de sustitución, después de lo cual la sangre dializada se devolverá al sujeto sometido a la terapia, en donde el fluido de sustitución contiene calcio.
- 10 2. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fluido de sustitución contiene calcio y magnesio.
- 15 3. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el fluido de sustitución contiene 500-1600 mmol/l de calcio y 220-500 mmol/l de magnesio.
- 20 4. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el fluido de diálisis está esencialmente libre de acetato, es decir, en donde la concentración de acetato es inferior a 0,1 mmol/l.
- 25 5. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el fluido de diálisis contiene 0,8-1,2 mmol/l de citrato.
- 30 6. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el fluido de diálisis contiene
-135-145 mmol/l de sodio, 0-4,0 mmol/l de potasio, 0-11 mmol/l de glucosa,
25-37 mmol/l de bicarbonato y cloruro en una concentración para mantener el equilibrio electroquímico.
- 35 7. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el fluido de diálisis es una mezcla elaborada a partir de un primer concentrado, un segundo concentrado, en donde el citrato está presente en el primer concentrado, el segundo concentrado, tanto en el primer como en el segundo concentrado, o en un tercer concentrado.
- 40 8. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la velocidad de administración del fluido de sustitución se determina basándose en la velocidad de flujo sanguíneo de la sangre dializada y la homeostasis del calcio del sujeto sometido a la terapia.
- 45 9. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración de calcio en el fluido de diálisis es inferior a 0,01 mmol/l.
- 50 10. Fluido de diálisis para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el calcio y/o magnesio están ausentes en el fluido de diálisis.
- 55 11. Fluido de diálisis, que está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de magnesio, el fluido de diálisis contiene
- citrato de 0,8 - 1,2 mmol/l;
- 135 - 145 mmol/l de sodio;
- 0 - 4,0 mmol/l de potasio;
- 0 - 11 mmol/l de glucosa;
- 25 - 37 mmol/l de bicarbonato;
y cloruro en una concentración para mantener el equilibrio electroquímico, en donde el término 'esencialmente libre de significa una concentración inferior a 0,1 mmol/l.
- 60 12. Fluido de diálisis de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la concentración de citrato es 0,8 mmol/l de citrato.
- 65 13. Concentrado líquido o seco adecuado para preparar un fluido de diálisis de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 mediante la dilución de dicho concentrado líquido con agua o respectivamente mediante la reconstitución de dicho concentrado seco en agua, dicho concentrado contiene
- 0,39 - 0,75 % en moles de citrato, en particular 0,40 - 0,6 % en moles de citrato;
- 67 - 88 % en moles de sodio, en particular 72 - 84 % en moles de sodio;
- 0 - 2,5 % en moles de potasio, en particular 0,5-2,0 % en moles de potasio;
- 0 - 7 % en moles de glucosa, en particular 1 - 6 % en moles de glucosa,

- 12 - 20 % en moles de bicarbonato, en particular de 15 a 20 % en moles de bicarbonato; todo basado en el total de citrato, sodio, potasio, glucosa y bicarbonato y cloruro en una cantidad para mantener el equilibrio electroquímico.

- 5 14. Kit de partes que contiene (i) un fluido de diálisis de acuerdo con la reivindicación 11 o 12 - o un concentrado de acuerdo con la reivindicación 13 y (ii) un fluido de sustitución, que contiene calcio o un concentrado para dicho fluido de sustitución.
- 10 15. Método para dializar o diafiltrar sangre extracorpóreamente, que comprende
- dializar o diafiltrar la sangre contra un fluido de diálisis que contiene citrato, donde la concentración de citrato está en el intervalo de más de 0,7 mmol/l y 2 mmol/l o menos, cuyo fluido de diálisis está esencialmente libre de calcio y esencialmente libre de magnesio, sin añadir citrato u otro anticoagulante a la sangre, corriente arriba del dializador; y
 - 15 - mezclar la sangre dializada con un fluido de sustitución que contiene calcio y preferiblemente magnesio, en donde el término esencialmente libre significa una concentración inferior a 0,1 mmol/l.

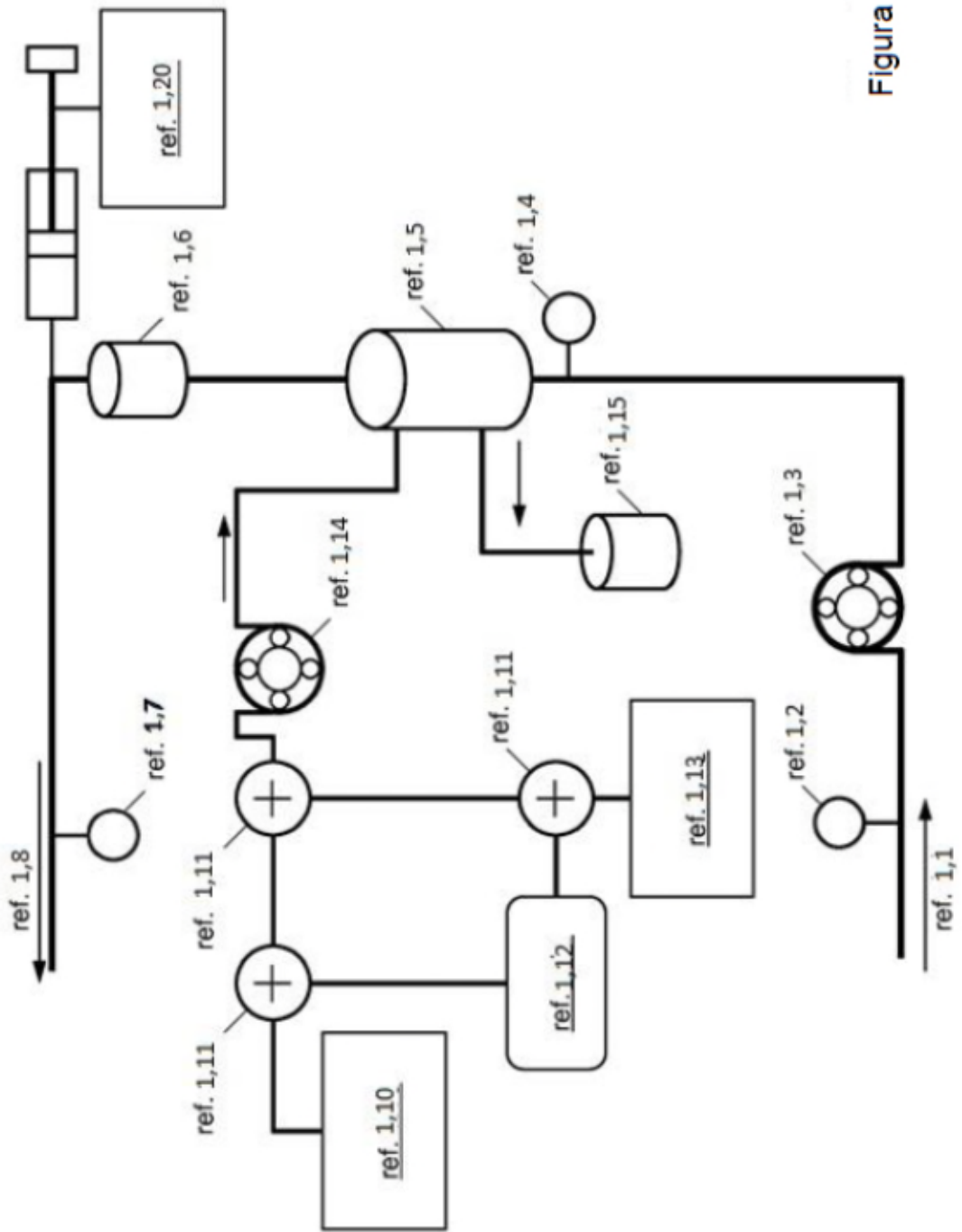


Figura 1