

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 566**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/16** (2006.01)

**A61M 1/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2017 PCT/EP2017/060771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17191302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2017 E 17722016 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3452136**

54 Título: **Concentrado de diálisis**

30 Prioridad:

**06.05.2016 SE 1650612**

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

**29.10.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WIESLANDER, ANDERS;  
CARLSSON, OLA;  
SANDIN, KARIN;  
ENARSSON, SIMON y  
HANCOCK, VIKTORIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 984 566 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

Concentrado de diálisis

5 La presente invención se refiere al campo de los tratamientos médicos. Más específicamente, la presente invención se refiere a soluciones utilizadas para terapia de diálisis. En particular, la presente invención se refiere a un primer concentrado que podría utilizarse para preparar un fluido de diálisis listo para su uso después de mezclarlo con agua purificada y/o esterilizada y/o uno o más concentrados adicionales. La invención se refiere también a un kit que  
10 comprende al menos un primer y un segundo concentrado para preparar un fluido de diálisis listo para su uso, en donde el fluido de diálisis listo para su uso se prepara mediante mezclado de al menos el primer y el segundo concentrado con agua purificada opcionalmente.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Debido a una enfermedad, una lesión u otras causas, el sistema renal de una persona puede fallar. En la insuficiencia renal de cualquier causa existen varios trastornos fisiológicos. El equilibrio de agua, minerales y la excreción de la carga metabólica diaria ya no son posibles en la insuficiencia renal. Durante la insuficiencia renal, los productos finales tóxicos del metabolismo de nitrógeno (por ejemplo urea, creatinina, ácido úrico y otros) pueden acumularse en la sangre y los tejidos.

20 La insuficiencia renal y la función renal reducida se han tratado con diálisis. La diálisis elimina desechos, toxinas y el exceso de agua del cuerpo que, de otro modo, habrían sido eliminados por los riñones en funcionamiento normal. El tratamiento de diálisis para el reemplazo de la función renal es crítico para muchas personas, ya que el tratamiento salva vidas.

25 La hemodiálisis, la hemofiltración y la diálisis peritoneal son tres tipos de terapias de diálisis que se utilizan generalmente para tratar la pérdida de la función renal. El tratamiento de hemodiálisis elimina desechos, toxinas y el exceso de agua directamente de la sangre del paciente. El paciente se conecta a una máquina de hemodiálisis y la sangre del paciente se bombea a través de la máquina. Por ejemplo, se pueden insertar agujas o catéteres en las  
30 venas y arterias del paciente para conectar el flujo sanguíneo hacia y desde la máquina de diálisis. A medida que la sangre pasa a través de un dializador en la máquina de hemodiálisis, el dializador elimina desechos, toxinas y el exceso de agua de la sangre del paciente y devuelve la sangre para infundirla de nuevo al paciente. La mayor parte de máquinas de hemodiálisis utilizan una gran cantidad de fluido de diálisis, por ejemplo 90 - 120 litros, para dializar la sangre durante una única terapia de hemodiálisis. A continuación se desecha el fluido de diálisis gastado o el  
35 dializado. El tratamiento de hemodiálisis dura varias horas y generalmente se realiza en un centro de tratamiento unas tres veces por semana.

40 La hemofiltración es una técnica de limpieza de la sangre basada en la convección. El acceso a la sangre puede ser venovenoso o arteriovenoso. A medida que la sangre fluye a través del hemofiltro, un gradiente de presión transmembrana entre el compartimento sanguíneo y el compartimento de ultrafiltrado hace que el agua plasmática se filtre a través de la membrana altamente permeable. A medida que el agua cruza la membrana, ocasiona la convección de moléculas pequeñas y grandes a través de la membrana y de este modo limpia la sangre. Una cantidad excesiva de agua plasmática se elimina mediante filtración. Por lo tanto, para mantener el agua corporal en equilibrio, el fluido se debe sustituir continuamente por una disolución de electrolitos equilibrada (fluido de reemplazo o sustitución)  
45 infundida por vía intravenosa. Este fluido de sustitución se puede infundir en la línea sanguínea arterial que conduce al hemofiltro (predilución) o en la línea sanguínea venosa que sale del hemofiltro (postdilución).

50 La diálisis peritoneal utiliza un fluido de diálisis estéril, que se infunde en la cavidad peritoneal del paciente y en contacto con la membrana peritoneal del paciente. Los desechos, toxinas y el exceso de agua del torrente sanguíneo del paciente pasan a través de la membrana peritoneal y hacia el dializado. La transferencia de desechos, toxinas y exceso de agua del torrente sanguíneo al dializado se produce debido a la difusión y la convección durante un periodo de permanencia. El transporte convectivo se debe a que un agente osmótico en el dializado crea un gradiente osmótico a través de la membrana. Posteriormente, el dializado se drena de la cavidad peritoneal del paciente para eliminar desechos, toxinas y el exceso de agua del paciente.

55 Existen varios tipos de terapias de diálisis peritoneal, incluyendo la diálisis peritoneal ambulatoria continua ("CAPD") y la diálisis peritoneal automatizada (APD). CAPD es un tratamiento de diálisis manual, en el que el paciente conecta el catéter a una bolsa de fluido de diálisis fresco y permite que el fluido de diálisis permanezca dentro de la cavidad para transferir desechos, toxinas y el exceso de agua del torrente sanguíneo del paciente al fluido de diálisis. Tras un periodo de permanencia, el paciente drena el dializado y entonces repite el procedimiento de diálisis manual. Se dispone de juegos de tubos con conectores en "Y" para la disolución y bolsas de drenaje que pueden reducir el número de conexiones que debe hacer el paciente. Los juegos de tubos pueden incluir bolsas prefijadas que incluyen, por  
60 ejemplo, una bolsa vacía y una bolsa llena con el fluido de diálisis.

En la CAPD, el paciente realiza varios ciclos de drenaje, llenado y permanencia durante el día, por ejemplo alrededor de cuatro veces al día. Cada ciclo de tratamiento, que incluye un drenaje, llenado y permanencia dura entre cuatro y doce horas.

- 5 APD es similar a CAPD en el sentido de que el tratamiento de diálisis incluye drenaje, llenado y permanencia. Sin embargo, una máquina de diálisis realiza automáticamente tres o más ciclos de tratamiento de diálisis peritoneal, normalmente durante la noche mientras el paciente duerme.

10 Con la diálisis peritoneal automatizada, una máquina de diálisis automatizada se conecta de forma fluida a un catéter implantado. La máquina de diálisis automatizada también se conecta de forma fluida a una fuente o bolsa de fluido de diálisis fresco y a un drenaje de fluido. La máquina de diálisis bombea dializado de la cavidad peritoneal a través del catéter hasta el drenaje. Después, la máquina de drenaje bombea fluido de diálisis fresco de la fuente de fluido de diálisis a través del catéter y hacia la cavidad peritoneal del paciente. La máquina automatizada permite que el fluido de diálisis permanezca dentro de la cavidad para que se pueda producir la transferencia de desechos, toxinas y exceso de agua del torrente sanguíneo del paciente. Un ordenador controla la máquina de diálisis automatizada para que el tratamiento de diálisis se produzca automáticamente cuando el paciente esté conectado a la máquina de diálisis, por ejemplo cuando el paciente duerme. Es decir, el sistema de diálisis llena de manera automática y secuencial la cavidad peritoneal con fluido de diálisis, bombea el dializado fuera de la cavidad peritoneal y repite el procedimiento.

20 Durante el tratamiento se producirán varios ciclos de drenaje, llenado y permanencia. Además, se suele utilizar un volumen final "último llenado" al terminar el tratamiento de diálisis automatizado, que permanece en la cavidad peritoneal del paciente cuando el paciente se desconecta de la máquina de diálisis durante el día. La diálisis peritoneal automatizada libera al paciente de tener que realizar manualmente los pasos de drenaje, permanencia y llenado durante el día.

25 En general, los fluidos de diálisis peritoneal estándar contienen glucosa a una concentración de 1,5 % - 4,25 % en peso para efectuar el transporte de agua y desechos metabólicos a través de la membrana peritoneal. La glucosa es reconocida generalmente como un agente osmótico seguro y efectivo, en particular para intercambios de permanencia cortos. Las disoluciones de diálisis peritoneal a base de glucosa se suelen formular a un pH de 5,0 a 5,5. Esto es para evitar molestias y/o dolor durante la infusión sin degradación excesiva de glucosa.

30 Sin embargo, a este pH, la glucosa puede sufrir una degradación significativa, lo que da lugar a una serie de productos de reacción denominados comúnmente productos de degradación de glucosa ("GDP"). Los GDP pueden inducir problemas importantes en relación con el tratamiento de diálisis peritoneal. Con el fin de evitar estos y otros problemas, en el documento WO2005/011631 se ha propuesto formular disoluciones de diálisis peritoneal en al menos dos partes de disolución separadas. Una primera parte incluye un concentrado de glucosa y una segunda parte incluye un concentrado tampón. La primera y segunda partes se esterilizan por separado a un pH ácido y a continuación se mezclan antes de su uso, como la infusión en un paciente durante la diálisis peritoneal. Un fluido de diálisis preparado mediante la mezcla de dos partes de disolución tiene características biocompatibles potenciadas, como niveles reducidos de productos de degradación de glucosa.

40 Los pacientes en diálisis peritoneal automatizada suelen realizar 4 - 10 ciclos de diálisis por la noche y hasta 2 ciclos durante el día. El volumen de llenado por ciclo depende del tamaño corporal y del tipo de tratamiento, pero suele ascender a 0,5 - 3,0 litros por ciclo. Por lo tanto, un consumo típico podría estar dentro del rango de 8 - 17 litros por 45 24 horas. Con el fin de reducir los costes de transporte y el impacto ambiental y facilitar el manejo de los recipientes de disolución, se ha sugerido producir concentrados basados en las dos partes de disolución divulgadas en el documento WO 2005/011631. Se puede encontrar otra divulgación de tales concentrados en el documento JP 2015 218141 A.

50 Sin embargo, resulta que tales concentrados podrían ser inestables y que los constituyentes disueltos precipitan a veces durante el almacenamiento y en especial durante el almacenamiento a bajas temperaturas (alrededor de +4°C) de concentrados que comprenden lactato y calcio. Es necesario que los preparados médicos sean estables y que los pacientes puedan utilizarlos con un mínimo de riesgo. En consecuencia, existe la necesidad de disoluciones estables y concentradas que se puedan utilizar para preparar fluidos de diálisis listos para su uso después de dilución y mezcla.

## 55 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención resuelve este problema proporcionando un primer concentrado que tiene una mayor estabilidad frente a la precipitación cuando se almacena a temperaturas de +4°C a +40°C.

60 En una primera realización, la presente invención proporciona un primer concentrado acuoso que comprende lactato e iones de calcio, teniendo dicho primer concentrado una estabilidad acrecentada frente a la precipitación a temperaturas alrededor de +4°C. El primer concentrado es útil para preparar un fluido de diálisis listo para su uso mediante mezclado de dicho primer concentrado con agua y opcionalmente un segundo concentrado que comprende glucosa. La concentración de lactato  $L_{conc}$  (expresada en moles por litro, M) del primer concentrado cumple las condiciones:

a)  $L_{conc} > 0.75 \text{ M}; y$

b)  $L_{conc} < (1.9 - 0.4 \times Ca_{ready}) \text{ M}; y$

5 en donde  $Ca_{listo}$  es la concentración de calcio del fluido de diálisis listo para su uso expresada en milimoles por litro (mM).

10 En una realización preferente, el primer concentrado también cumple la condición

c)  $L_{conce} < (1.7 - 0.4 \times Ca_{ready}) \text{ M}$

en donde  $Ca_{listo}$  tiene el mismo significado que anteriormente.

15 En una realización preferente, el primer concentrado cumple también la condición  $L_{conc} > 0.80 \text{ M}$ .

En una realización preferente, la relación  $R = L_{conc} / Ca_{conc}$  está dentro del rango de 20 - 40, en donde  $Ca_{conc}$  es la concentración de calcio del primer concentrado expresada en moles por litro (M).

20 En una realización más preferente, la relación R está dentro del rango de 22 - 33.

En una realización preferente, el primer concentrado tiene un pH dentro del rango de 5,5 - 9,0.

En una realización más preferente, el primer concentrado tiene un pH dentro del rango de 6,5 - 8,0.

25 Según otra realización de la invención, el primer concentrado tiene un pH dentro del rango de 6,0 - 8,5.

En una realización preferente, el primer concentrado comprende también iones seleccionados a partir del grupo de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  y  $Cl^-$ .

30 En una realización preferente, el primer concentrado se esteriliza terminalmente.

En una segunda realización, la invención proporciona un kit de partes para preparar un fluido de diálisis peritoneal que comprende:

- un primer concentrado que es una composición de concentrado según el primer aspecto de la invención; y
- un segundo concentrado que es un concentrado de glucosa ácida.

40 En una realización preferente, el segundo concentrado tiene un pH dentro del rango de 1,5 - 4.

En una realización más preferente, el segundo concentrado tiene un pH dentro de 2,0 - 3,2. En una realización preferente, el segundo concentrado se ha acidificado mediante la adición de ácido clorhídrico.

45 En una realización preferente, el segundo concentrado es un concentrado de glucosa saturado a un nivel en el rango de 30 % - 70 %.

En una realización preferente, dicho segundo concentrado se esteriliza terminalmente.

50 En una tercera realización, la invención proporciona una bolsa multicámara para almacenar un kit de partes según el segundo aspecto, en donde dicho primer concentrado se almacena en una primera cámara y dicho segundo concentrado se almacena en una segunda cámara.

55 En una cuarta realización, la invención proporciona un método de producción de una disolución de diálisis, comprendiendo el método los pasos de:

- i) formular un primer y un segundo concentrado del kit de partes según el segundo aspecto de la invención;
- ii) esterilizar dichos primer y segundo concentrados;
- ii) disponer agua purificada opcionalmente, y
- iii) mezclar cantidades apropiadas de dichos primer y segundo concentrados y mezclar estos con una cantidad apropiada de dicha agua purificada opcionalmente, obteniendo de este modo un fluido de diálisis listo para su uso.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

5 La **Figura 1** es un diagrama que muestra la concentración de lactato en el primer concentrado acuoso como función de la concentración de calcio del fluido de diálisis listo para su uso final.

La **Figura 2** proporciona una visión general gráfica de cómo producir un fluido de diálisis listo para su uso partiendo del kit de partes de la segunda realización de la invención.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

10 La presente invención se refiere generalmente a disoluciones de diálisis. En particular, la presente invención se refiere a concentrados para la fabricación de disoluciones de diálisis listas para su uso. Tales disoluciones de diálisis listas para su uso se pueden utilizar en una variedad de aplicaciones adecuadas. Preferentemente, las disoluciones de diálisis se utilizan durante la diálisis peritoneal, como durante la diálisis peritoneal automatizada.

15 Sin embargo, debe apreciarse que la presente invención se puede utilizar en una variedad de terapias de diálisis diferentes y adecuadas para tratar la insuficiencia renal. La terapia de diálisis, tal como se utiliza el término o términos similares a lo largo del texto, pretende incluir y abarcar todas y cada una de las formas adecuadas de terapias que utilizan la sangre del paciente para eliminar desechos, toxinas y el exceso de sangre del paciente. Tales terapias, como la hemodiálisis, la hemofiltración y la hemodiafiltración, incluyen tanto terapias intermitentes como terapias continuas utilizadas para la terapia de reemplazo renal continuo (CRRT). Las terapias continuas incluyen, por ejemplo, ultrafiltración continua lenta (SCUF), hemodiafiltración venovenosa continua (CVVH), hemodiálisis venovenosa continua (CVVHD), hemodiafiltración venovenosa continua (CCVHDF), hemodiálisis arteriovenosa continua (CAVHD), hemodiafiltración arteriovenosa continua (CAVHDF), hemodiálisis intermitente periódica por ultrafiltración continua o similares. Preferentemente, las disoluciones de diálisis se utilizan durante la diálisis peritoneal, como la diálisis peritoneal automatizada, la diálisis peritoneal ambulatoria continua, la diálisis peritoneal de flujo continuo y similares. Además, aunque la presente invención, en una realización, se puede utilizar en métodos que proporcionan terapia de diálisis para pacientes con insuficiencia renal crónica o enfermedad, se apreciará que la presente invención se puede utilizar para necesidades agudas de diálisis, por ejemplo en un entorno de sala de emergencias. Por último, como aprecia un experto en la materia, las formas intermitentes de terapia (es decir, hemofiltración, hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemodiafiltración) se pueden utilizar en el centro, en la atención personal/limitada, así como en entornos domésticos.

20 La hemodiálisis implica la extracción de la sangre del cuerpo y su limpieza en un circuito sanguíneo extracorpóreo y la devolución posterior de la sangre limpia al cuerpo. El circuito sanguíneo extracorpóreo incluye un dializador que comprende una membrana semipermeable. La membrana semipermeable tiene un lado sanguíneo y un lado dializado, y las sustancias de desecho y el exceso de fluido se eliminan de la sangre que pasa por el lado sanguíneo de la membrana semipermeable a través de la membrana semipermeable hacia el lado de dializado de la membrana semipermeable.

25 La hemodiálisis se puede realizar en tres modos de tratamiento diferentes, hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración. Los tres tienen en común que el paciente se conecta a la máquina de diálisis por una línea sanguínea, que extrae sangre continuamente del paciente. A continuación, la sangre se pone en contacto con el lado sanguíneo de la membrana semipermeable dentro del dializador de una manera fluida.

30 En la hemodiálisis, una disolución acuosa llamada fluido de diálisis se pone en contacto con la superficie de la membrana opuesta, el lado de dializado, de una manera fluida. Las sustancias de desecho (toxinas) y los solutos se eliminan/controlan principalmente por difusión. El exceso de fluido se elimina mediante aplicación de presión transmembrana sobre la membrana semipermeable. Los solutos y nutrientes se pueden difundir en la dirección opuesta al fluido de diálisis, a través de la membrana semipermeable y hacia la sangre.

35 En la hemofiltración, el fluido de diálisis no se pone en contacto con el lado de dializado de la membrana semipermeable. En su lugar se aplica solo una presión transmembrana sobre la membrana semipermeable, eliminando de este modo el fluido y las sustancias de desecho de la sangre a través de la pared de la membrana semipermeable y hacia el lado de dializado de la misma (flujo convectivo). A continuación, el fluido y las sustancias de desecho se pasan al drenaje. Para reemplazar parte del fluido eliminado, se infunde un fluido de diálisis electrolítico/tampón correctamente equilibrado (también llamado fluido de infusión, fluido de reemplazo o fluido de sustitución) en el circuito sanguíneo extracorpóreo. Esta infusión se puede realizar antes del dializador (modo preinfusión) o después del dializador (modo postinfusión) o ambos.

40 La hemodiafiltración es una combinación de hemodiálisis y hemofiltración, un modo de tratamiento que combina el transporte de sustancias de desecho y el exceso de fluidos a través de la pared semipermeable tanto por difusión como por convección. De este modo, un fluido de diálisis se pone aquí en contacto con el lado de dializado de la membrana semipermeable de manera fluida continuamente y se utiliza un fluido de diálisis (también llamado fluido de

infusión o fluido de reemplazo) para la infusión en el circuito sanguíneo extracorpóreo en modo preinfusión, modo postinfusión o ambos.

5 Para muchos pacientes, la hemodiálisis se realiza durante 3-5 horas, tres veces por semana. Normalmente se realiza en un centro de diálisis, aunque también es posible la diálisis domiciliaria. Cuando se realiza la diálisis domiciliaria, los pacientes pueden realizar diálisis con mayor frecuencia y también en tratamientos más suaves con tiempos de tratamiento más largos, es decir, 4-8 horas por tratamiento y 5-7 tratamientos por semana. La dosis y los tiempos de tratamiento pueden ajustarse a la diferente demanda de los pacientes. En el caso de pacientes que padecen insuficiencia renal aguda, el tratamiento indicado en función del estado de los pacientes es un tratamiento continuo a lo largo de una gran parte de todo el día durante varias semanas, una terapia de sustitución renal continua (CRRT) o una terapia de sustitución renal intermitente (IRRT). También en este caso, la eliminación de sustancias de desecho y exceso de fluido del paciente se efectúa mediante cualquiera o una combinación de los modos de tratamiento hemodiálisis, hemofiltración y hemodiafiltración.

15 En un tratamiento de diálisis peritoneal se infunde un fluido de diálisis en la cavidad peritoneal del paciente. En este tratamiento se intercambian solutos y agua en los vasos capilares de la membrana peritoneal de un paciente con dicho fluido de diálisis hipertónico. El principio de este método es la difusión de solutos transferidos según el gradiente de concentración y la migración de agua debido a las diferencias osmóticas sobre la membrana peritoneal.

20 Los fluidos de diálisis utilizados en todas las técnicas de diálisis anteriores contienen principalmente electrolitos como sodio, magnesio, calcio, potasio, un sistema tampón ácido/base y opcionalmente glucosa o un compuesto similar a glucosa. Todos los componentes de los fluidos de diálisis se seleccionan para controlar los niveles de electrolitos y el equilibrio ácido-base dentro de la sangre y para eliminar materiales de desecho de la sangre.

25 El consumo diario de fluidos de diálisis para pacientes en diálisis peritoneal automatizada es mucho menor que para pacientes en hemodiálisis, pero sigue siendo bastante grande. Por lo general, un paciente en diálisis peritoneal automatizada consume alrededor de 12 - 15 litros de fluido de diálisis en cada sesión de tratamiento. Un consumo tan grande crea muchos problemas. En primer lugar, no es fácil ni conveniente para los pacientes o sus cuidadores llevar consigo recipientes pesados de líquidos de diálisis. En segundo lugar, es bastante costoso transportar y distribuir estos recipientes pesados desde los fabricantes o distribuidores hasta los pacientes o las clínicas. Por consiguiente, existe un claro incentivo para encontrar formas de facilitar el manejo por parte de pacientes y cuidadores, así como reducir la necesidad de transporte.

35 Una forma de facilitar el manejo, así como de reducir la necesidad de transporte, es desarrollar concentrados que puedan diluirse con agua purificada y/o esterilizada con el fin de producir un fluido de diálisis reconstituido listo para su uso. Los recipientes adecuados para tales concentrados son mucho más pequeños, menos pesados y, consecuentemente, más fáciles de manejar. Como concentrado que dura mucho más en comparación con una cantidad equivalente de una disolución lista para su uso, también se reduce la necesidad de transporte. También se reduce el impacto medioambiental de la fabricación, así como del transporte de concentrados.

40 Es importante que tales concentrados sean estables a todas las temperaturas de almacenamiento razonables, como de +4°C a +40°C. En particular, es importante que no se formen precipitados en tales condiciones de almacenamiento. En concentrados que comprenden tanto lactato como iones de calcio, existe el riesgo de que se formen precipitados, especialmente a temperaturas próximas a +4°C y a concentraciones elevadas de lactato e iones de calcio. Sin embargo, ha resultado que es posible expresar matemáticamente se formarán precipitados en un concentrado particular.

45 En consecuencia, se ha obtenido un primer concentrado estable que comprende tanto lactato como iones de calcio si la concentración de lactato  $L_{conc}$  (expresada en moles por litro, M) del concentrado cumple las condiciones:

50 a)  $L_{conc} > 0.75 \text{ M}; y$

b)  $L_{conc} < (1.9 - 0.4 \times Ca_{ready}) \text{ M}; y$

55 en donde  $Ca_{listo}$  es la concentración de calcio del fluido de diálisis listo para su uso expresada en milimoles por litro (mM). Es preferente utilizar disoluciones ligeramente más concentradas en donde  $L_{conc} > 0,80 \text{ M}$ .

Con el fin de minimizar el riesgo de precipitación, la composición de concentrado debe cumplir también la condición:

60 c)  $L_{conc} < (1.85 - 0.4 \times Ca_{ready}) \text{ M}$

en donde  $Ca_{listo}$  tiene el mismo significado que anteriormente. También se podrían considerar otras variantes similares de la ecuación de la condición c), como  $L_{conc} < (1,75 - 0,4 \times Ca_{listo}) \text{ M}$ ,  $L_{conc} < (1,7 - 0,4 \times Ca_{listo}) \text{ M}$ ,  $L_{conc} < (1,8 - 0,4 \times Ca_{listo}) \text{ M}$  y  $L_{conc} < (1,65 - 0,4 \times Ca_{listo}) \text{ M}$ .

65

La estabilidad de las diferentes variantes del primer concentrado se muestra en la Figura 1, donde la concentración de lactato en el primer concentrado se muestra como una función de la concentración de calcio del fluido de diálisis listo para su uso. En el diagrama de la Figura 1, los primeros concentrados en los que se formaron precipitados se indican con cuadrados y los primeros concentrados sin precipitación se indican con triángulos. La curva superior corresponde a la condición b) anterior y la curva central corresponde a la condición c) anterior.

El primer concentrado de la presente invención puede incluir varios componentes diferentes. Como ya se ha indicado, el primer concentrado está tamponado mediante lactato. El tampón de pH puede incluir cualquier nivel adecuado efectivo para la formulación y la esterilización de la composición de concentrado y posteriormente la formulación de una disolución de diálisis lista para su uso que incluye una mezcla del primer concentrado, un segundo concentrado, que es un concentrado de glucosa ácida, y agua purificada opcionalmente. El pH del primer concentrado debe estar dentro del rango de 5,5 - 9,0 y preferentemente dentro del rango de 6,5 - 8,0. El primer concentrado puede contener otros electrolitos como Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup> además de Ca<sup>2+</sup>. Asimismo, al primer concentrado se puede añadir un agente de ajuste de pH, como hidróxido sódico, ácido clorhídrico y/o similares. Las concentraciones típicas de electrolitos son:

Cloruro sódico	1,5 - 3,3 M
Cloruro de calcio	0,025 - 0,0375 M
Cloruro de magnesio	0 - 0,008 M

El primer concentrado está previsto para ser utilizado como un componente de un kit de partes para preparar una composición de diálisis peritoneal. Dicho kit comprende también un segundo concentrado que es un concentrado de glucosa ácida. En una realización, el concentrado ácido tiene un pH que oscila entre 1,5 - 4,0, preferentemente entre 2,0 - 3,2. El segundo concentrado puede incluir también un agente de ajuste de pH. Los ejemplos de agente de ajuste de pH incluyen un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico. Normalmente, el segundo concentrado está saturado a un nivel en el rango de 30 % - 70 %. El segundo concentrado también se puede esterilizar terminalmente.

El primer y segundo concentrados se pueden almacenar en una bolsa multicámara para mayor comodidad. A continuación se almacena el primer concentrado en una primera cámara y el segundo concentrado en una segunda cámara. Tal bolsa multicámara puede estar equipada con conexiones y conductos para conectar las cámaras a una unidad de mezclado, donde se mezclan y se diluyen los concentrados.

El concentrado de glucosa ácida, la composición de concentración y el agua purificada se pueden formular, esterilizar y mezclar de manera adecuada antes de su uso, como antes de la infusión mediante diálisis peritoneal. El agua debe estar dentro de límites que sean seguros desde una perspectiva microbiológica y química; esta agua podría ser, por ejemplo, "agua purificada", "agua altamente purificada", "agua ultrapura", "agua para inyección" (WFI), "WFI estéril", "agua para hemodiálisis", "agua destilada", "agua purificada estéril" y "agua para uso farmacéutico". En una realización, una disolución mixta que incluye cantidades específicas del primer y segundo concentrados y agua purificada se formulan en un líquido de diálisis peritoneal deseado mediante mezclado.

La Figura 2 proporciona un esquema 100 que muestra una forma de preparar un líquido de diálisis peritoneal deseado. Un recipiente 10 que comprende un primer concentrado y un recipiente 12 que comprende un segundo concentrado están conectados respectivamente a una mezcladora 16 mediante conductos. En una realización, los recipientes 10, 12 pueden ser cámaras en una bolsa multicámara 50. Una fuente 14 de agua purificada también está conectada a la mezcladora 16 por un conducto. La mezcladora 16 está controlada por un controlador 18 basado en la entrada de una interfaz de usuario 20. Dependiendo de tal entrada del usuario y de las señales de control del controlador 18, la mezcladora 16 recibe cantidades específicas del primer y opcionalmente del segundo concentrado, así como agua de dichas fuentes 10, 12, 14, y produce un fluido de diálisis listo para su uso que se suministra a través de la salida/recipiente 22.

**EJEMPLOS**

Las disoluciones de prueba que representan composiciones de concentrados candidatas se prepararon mediante adición de diferentes cantidades de constituyentes sólidos a recipientes y finalmente añadiendo agua purificada hasta un volumen deseado. Las disoluciones de prueba se esterilizaron con calor y se incubaron durante más de dos meses a +4°C

Al final de cada ejemplo se proporciona también una tabla de líquidos de diálisis listos para su uso en el primer y segundo concentrados de cada ejemplo.

**Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)**

**Primer concentrado**

Cloruro sódico	3,22 M
Cloruro de calcio	0,06125 M
Cloruro de magnesio	0,0175 M
Lactato de sodio	1,40 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

**Segundo concentrado: 50% glucosa**

5

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH 2,0 - 3,1

**Ejemplo 1 de composición de disolución mixta**

<b>A (ml/l)</b>	0	30	50	80	100
<b>B (ml/l)</b>	25				
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	132				
<b>Mg<sup>2+</sup> (mM)</b>	0,50				
<b>Ca<sup>2+</sup> (mM)</b>	1,75				
<b>Cl<sup>-</sup> (mM)</b>	97				
<b>Lactato (mM)</b>	40				
<b>Glucosa (mM)</b>	0	83,3	138,8	222,0	278

10 Ca<sub>l</sub>isto es 1,75 mM para la disolución lista para su uso y L<sub>conce</sub> es 1,40 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que L<sub>conc</sub> es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior no se cumple ya que 1,9 - 0,4 x 1,75 mM = 1,2, que es menor que L<sub>conc</sub>. Se encontraron precipitados en el primer concentrado.

**Ejemplo 2 (ejemplo comparativo)**

**Primer concentrado**

15

Cloruro sódico	3,22 M
Cloruro de calcio	0,04375 M
Cloruro de magnesio	0,00875 M
Lactato de sodio	1,40 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

**Segundo concentrado: 50% glucosa**

20

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH 2,0 - 3,1

**Ejemplo 2 de composición de disolución mixta**

<b>A (ml/l)</b>	0	30	50	80	100
<b>B (ml/l)</b>	25				
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	132				
<b>Mg<sup>2+</sup> (mM)</b>	0,25				

Ca <sup>2+</sup> (mM)	1,25				
Cl <sup>-</sup> (mM)	95				
Lactato (mM)	40				
Glucosa (mM)	0	83,3	138,8	222,0	278

Ca<sub>l</sub>isto es 1,25 mM para la disolución lista para su uso y L<sub>conce</sub> es 1,40 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que L<sub>conc</sub> es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior no se cumple ya que 1,9 - 0,4 x 1,25 mM = 1,4, que es igual a L<sub>conc</sub>. Se encontraron precipitados en el primer concentrado.

5

**Ejemplo 3 (ejemplo comparativo)**

**Primer concentrado**

Cloruro sódico	2,76 M
Cloruro de calcio	0,0525 M
Cloruro de magnesio	0,0075 M
Lactato de sodio	1,20 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

10

**Segundo concentrado: Glucosa al 50 %**

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH. 2,0 - 3,1

15

**Ejemplo 3 de composición de disolución mixta**

A (ml/l)	0	30	50	80	100
B (ml/l)	33,3				
Na <sup>+</sup> (mM)	132				
Mg <sup>2+</sup> (mM)	0,25				
Ca <sup>2+</sup> (mM)	1,75				
Cl <sup>-</sup> (mM)	96				
Lactato (mM)	40				
Glucosa (mM)	0	83,3	138,8	222,0	278

Ca<sub>l</sub>isto es 1,75 mM para la disolución lista para su uso y L<sub>conce</sub> es 1,20 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que L<sub>conc</sub> es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior no se cumple ya que 1,9 - 0,4 x 1,75 mM = 1,2, que es igual a L<sub>conc</sub>. Se encontraron precipitados en el primer concentrado.

20

**Ejemplo 4**

**Primer concentrado**

Cloruro sódico	1,84 M
Cloruro de calcio	0,035 M
Cloruro de magnesio	0,005 M
Lactato de sodio	0,80 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

25

**Segundo concentrado: 50% glucosa**

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH 2,0 - 3,1

**Ejemplo 4 de composición de disolución mixta**

<b>A (ml/l)</b>	0	30	50	80	100
<b>B (ml/l)</b>	50				
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	132				
<b>Mg<sup>2+</sup> (mM)</b>	0,25				
<b>Ca<sup>2+</sup> (mM)</b>	1,75				
<b>Cl<sup>-</sup> (mM)</b>	96				
<b>Lactato (mM)</b>	40				
<b>Glucosa (mM)</b>	0	83,3	138,8	222,0	278

5 Calisto es 1,75 mM para la disolución lista para su uso y  $L_{conce}$  es 0,80 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que  $L_{conc}$  es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior se cumple ya que  $1,9 - 0,4 \times 1,75 \text{ mM} = 1,2$ , que es mayor que  $L_{conc}$ . No se encontraron precipitados en el primer concentrado.

**Ejemplo 5**

**Primer concentrado**

Cloruro sódico	1,84 M
Cloruro de calcio	0,025 M
Cloruro de magnesio	0,005 M
Lactato de sodio	0,80 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

**Segundo concentrado: glucosa al 50 %**

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH 2,0 - 3,1

**Ejemplo 5 de composición de disolución mixta**

<b>A (ml/l)</b>	0	30	50	80	100
<b>B (ml/l)</b>	50				
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	132				
<b>Mg<sup>2+</sup> (mM)</b>	0,25				
<b>Ca<sup>2+</sup> (mM)</b>	1,25				
<b>Cl<sup>-</sup> (mM)</b>	96				
<b>Lactato (mM)</b>	40				
<b>Glucosa (mM)</b>	0	83,3	138,8	222,0	278

20 Calisto es 1,25 mM para la disolución lista para su uso y  $L_{conce}$  es 0,80 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que  $L_{conc}$  es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior se cumple ya que  $1,9 - 0,4 \times 1,25 \text{ mM} = 1,4$ , que es mayor que  $L_{conc}$ . No se encontraron precipitados en el primer concentrado.

**Ejemplo 6**

25

**Primer concentrado**

Cloruro sódico	2,76 M
Cloruro de calcio	0,0375 M
Cloruro de magnesio	0,0075 M
Lactato de sodio	1,20 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

5 **Segundo concentrado: 50% glucosa**

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH 2,0 - 3,1

**Ejemplo 6 de composición de disolución mixta**

<b>A (ml/l)</b>	0	30	50	80	100
<b>B (ml/l)</b>	33,3				
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	132				
<b>Mg<sup>2+</sup> (mM)</b>	0,25				
<b>Ca<sup>2+</sup> (mM)</b>	1,25				
<b>Cl<sup>-</sup> (mM)</b>	96				
<b>Lactato (mM)</b>	40				
<b>Glucosa (mM)</b>	0	83,3	138,8	222,0	278

10 Ca<sub>lacto</sub> es 1,25 mM para la disolución lista para su uso y L<sub>conce</sub> es 1,20 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que L<sub>conc</sub> es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior se cumple ya que 1,9 - 0,4 x 1,25 mM = 1,4, que es mayor que L<sub>conc</sub>. No se encontraron precipitados en el primer concentrado.

15 **Ejemplo 7**

**Primer concentrado**

Cloruro sódico	2,3 M
Cloruro de calcio	0,04375 M
Cloruro de magnesio	0,00625 M
Lactato de sodio	1,00 M
Hidróxido sódico	Hasta pH 6,5 - 9,0

20 **Segundo concentrado: 50% glucosa**

Glucosa	2,775 M
Ácido clorhídrico	Hasta pH 2,0 - 3,1

**Ejemplo 3 de composición de disolución mixta**

<b>A (ml/l)</b>	0	30	50	80	100
<b>B (ml/l)</b>	40				
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	132				
<b>Mg<sup>2+</sup> (mM)</b>	0,25				

## ES 2 984 566 T3

<b>Ca<sup>2+</sup> (mM)</b>	1,75				
<b>Cl<sup>-</sup> (mM)</b>	96				
<b>Lactato (mM)</b>	40				
<b>Glucosa (mM)</b>	0	83,3	138,8	222,0	278

Ca<sub>listo</sub> es 1,75 mM para la disolución lista para su uso y L<sub>conce</sub> es 1,00 M para el primer concentrado del Ejemplo 1. La condición a) anterior se cumple ya que L<sub>conc</sub> es mayor que 0,75 M. La condición b) anterior se cumple ya que  $1,9 - 0,4 \times 1,75 \text{ mM} = 1,2$ , que es mayor que L<sub>conc</sub>. No se encontraron precipitados en el primer concentrado.

REIVINDICACIONES

1. Un primer concentrado que comprende lactato e iones de calcio, teniendo dicho primer concentrado una estabilidad acrecentada frente a la precipitación a temperaturas alrededor de +4°C, siendo útil dicho primer concentrado para preparar un fluido de diálisis listo para su uso mediante mezclado de dicho primer concentrado con agua y opcionalmente un segundo concentrado que comprende una preparación de glucosa, **caracterizado por que** la concentración de lactato  $L_{conc}$  (expresada en moles por litro, M) del primer concentrado cumple la condición:

5 a)  $L_{conc} > 0.75 \text{ M}; y$

10 b)  $L_{conc} < (1.9 - 0.4 \times Ca_{ready}) \text{ M}; y$

en donde  $Ca_{listo}$  es la concentración de calcio del fluido de diálisis listo para su uso expresada en milimoles por litro (mM).

15 2. Un primer concentrado según la reivindicación 1, que cumple también la condición:

c)  $L_{conc} < (1.85 - 0.4 \times Ca_{ready}) \text{ M}$

20 en donde  $Ca_{listo}$  tiene el mismo significado que en la reivindicación 1.

3. Un primer concentrado según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $L_{conc} > 0,80 \text{ M}$ .

25 4. Un primer concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde la relación  $R = L_{conc} / Ca_{conc}$  está dentro del rango de 20 - 40, en donde  $Ca_{conc}$  es la concentración de calcio del primer concentrado expresada en moles por litro (M).

5. Un primer concentrado según la reivindicación 4, en donde la relación R está dentro del rango de 22 - 33.

30 6. Un primer concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, que tiene un pH dentro del rango de 5,5 - 9,0.

7. Un primer concentrado según la reivindicación 6, que tiene un pH dentro rango de 6,5 - 8,0.

35 8. Un primer concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el primer concentrado comprende también iones seleccionados a partir del grupo de  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  y  $Cl^-$ .

9. Un Primer concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, que se esteriliza terminalmente.

40 10. Un kit de partes para preparar un fluido de diálisis peritoneal que comprende: un primer concentrado que es una composición de concentrado según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9; y un segundo concentrado que es un concentrado de glucosa ácida.

45 11. Un kit de partes según la reivindicación 10, en donde el segundo concentrado tiene un pH dentro del rango de 1,5 - 4.

12. Un kit de partes según la reivindicación 11, en donde el segundo concentrado tiene un pH dentro del rango de 2,0 - 3,2.

50 13. Un kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 10 - 12, en donde el segundo concentrado se ha acidificado mediante adición de ácido clorhídrico.

14. Un kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 10 - 13, donde el segundo concentrado es un concentrado de glucosa saturado a un nivel dentro del rango de 30 % - 70 %.

55 15. Un kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 10 - 14, en donde dicho segundo concentrado se esteriliza terminalmente.

60 16. Una bolsa multicámara para almacenar un kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 10 - 15, en donde dicho primer concentrado se almacena en una primera cámara y dicho segundo concentrado se almacena en una segunda cámara.

17. Un método de producción de una disolución de diálisis, comprendiendo el método los pasos de:

a) formular una primera y una segunda parte del kit de partes según cualquiera de las reivindicaciones 10- 15;

65 b) esterilizar dicha primera y segunda partes;

- c) disponer agua purificada opcionalmente, y
- d) mezclar cantidades apropiadas de dichos primero y segundo concentrados y mezclar estos con una cantidad apropiada de dicha agua purificada opcionalmente, obteniendo de este modo un fluido de diálisis listo para su uso.

Figura 1

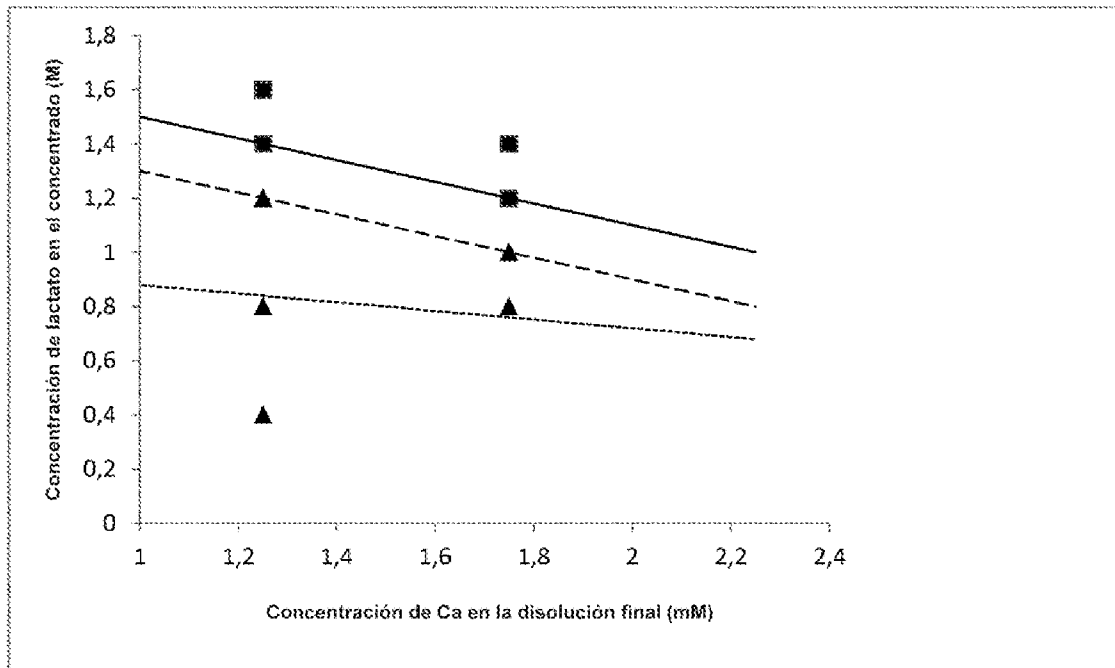


Figura 2.

