

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 532**

51 Int. Cl.:
A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10075249 .2**
- 96 Fecha de presentación: **01.10.2002**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2228083**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2010**

54 Título: **DISPOSITIVO PARA ELIMINAR TOXINAS URÉMICAS EN UN PROCEDIMIENTO DE DIÁLISIS.**

30 Prioridad:
13.11.2001 US 990673

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.01.2012

73 Titular/es:
**BAXTER INTERNATIONAL INC.
ONE BAXTER PARKWAY, DF3-3E
DEERFIELD, IL 60015, US**

72 Inventor/es:
**Morti, Stavroula;
Karoor, Sujatha;
Donovan, Brian;
Hai, Ton That;
Katada, Mari;
Lu, Luis;
Martis, Leo;
Mujais, Salim;
Sanders, Paul;
Soltys, Paul y
Tandon, Rahul**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

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).

ES 2 371 532 T3

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para eliminar toxinas urémicas en un procedimiento de diálisis

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 En general, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento. De forma más específica, la presente invención se refiere a procesos de diálisis.
- 10 Debido a enfermedades, traumas u otras causas, se pueden producir fallos en el sistema renal. En la insuficiencia renal por cualquier causa aparecen varios trastornos fisiológicos. El equilibrio de agua, minerales (Na, K, Cl, Ca, P, Mg, SO₄) y la excreción de la carga metabólica diaria de iones hidrógeno fijados ya no es posible en casos de insuficiencia renal. Durante la insuficiencia renal se pueden acumular en la sangre y en los tejidos productos finales tóxicos del metabolismo del nitrógeno (urea, creatinina, ácido úrico y otros).
- 15 Se han concebido procesos de diálisis para la separación de elementos en solución por difusión a través de una membrana semipermeable (transporte difusivo de solutos) por debajo de un gradiente de concentración. La US 4.661.246 describe un dispositivo de diálisis que presenta una bomba localizada del lado del dializado de un dializador para mover los fluidos corporales. El dispositivo incluye un cartucho desechable que comprende recipientes para todos los desechables necesarios para el tratamiento de diálisis múltiple. El sistema utiliza un mecanismo de bombeo del lado del dializado para una diálisis con una única aguja. La US 5.944.684 describe un dispositivo de diálisis peritoneal que se puede llevar encima y que permite la eliminación continua de metabolitos de desecho sanguíneos. Se describen asimismo métodos para la diálisis peritoneal así como métodos para proporcionar hormonas, nutrientes o agentes terapéuticos a un paciente. La FR 2 585 251 describe un método para purificar la sangre mediante hemofiltración y un dispositivo para absorber sustancias tóxicas, elementos aniónicos/catiónicos en exceso, permitiendo corregir el equilibrio ácido-base. Principalmente, la diálisis comprende dos métodos: la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.
- 20 El tratamiento por hemodiálisis utiliza la sangre del paciente para eliminar desechos, toxinas y agua en exceso del paciente. El paciente está conectado a la máquina de hemodiálisis y su sangre es bombeada a través de la máquina. Se insertan catéteres en las venas y arterias del paciente para conectar el flujo de sangre hacia y desde la máquina de hemodiálisis. Los desechos, las toxinas y el agua en exceso son eliminados de la sangre del paciente y ésta es infundida de vuelta al paciente. Los tratamientos por hemodiálisis duran varias horas y se llevan a cabo generalmente en un centro de tratamiento, aproximadamente tres o cuatro veces por semana.
- 25 La diálisis peritoneal utiliza una solución de diálisis y un dializado, que es infundido en la cavidad peritoneal del paciente. El dializado entra en contacto con la membrana peritoneal del paciente en la cavidad peritoneal. Los desechos, las toxinas y el agua en exceso pasan desde la corriente sanguínea del paciente a través de la membrana peritoneal hacia dentro del dializado. La transferencia de desechos, toxinas y agua de la corriente sanguínea al dializado se produce debido a la difusión y a la osmosis. El dializado gastado es drenado de la cavidad peritoneal del paciente para eliminar los desechos, las toxinas y el agua del paciente.
- 30 Existen diversos tipos de diálisis peritoneal, incluyendo la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) y la diálisis peritoneal automatizada (APD). La CAPD es un tratamiento de diálisis manual en el que el paciente conecta un catéter que lleva implantado a un tubo de drenaje y permite que el fluido de dializado gastado se drene desde la cavidad peritoneal. El paciente luego se conecta a una bolsa de dializado fresco e infunde manualmente este dializado fresco a través del catéter al interior de la cavidad peritoneal. El paciente desconecta el catéter de la bolsa de dializado fresco y deja que éste permanezca dentro de la cavidad para transferir los desechos, toxinas y agua en exceso desde la corriente sanguínea a la solución de dializado. Después del período de permanencia, el paciente repite el procedimiento manual de diálisis.
- 35 En la CAPD, el paciente realiza varios ciclos de drenaje, llenado y permanencia al día, por ejemplo aproximadamente cuatro veces al día. Cada ciclo de tratamiento dura típicamente alrededor de 3 a 4 horas. La diálisis peritoneal manual realizada por el paciente requiere una gran cantidad de tiempo y de esfuerzo por su parte. El paciente se ve incomodado diariamente, sin tener la gran oportunidad de mejorar la terapia con el fin de aumentar su calidad de vida.
- 40 La diálisis peritoneal automatizada es similar a la diálisis peritoneal continua en lo referente a que el tratamiento de diálisis incluye un ciclo de drenaje, llenado y permanencia. Sin embargo, la máquina de diálisis realiza automáticamente 3-4 ciclos de tratamiento de diálisis peritoneal, típicamente durante toda la noche, mientras el paciente duerme.
- 45 Con este fin, se conecta de forma fluida la máquina de diálisis a un catéter implantado. La máquina de diálisis está conectada también de forma fluida a una fuente de dializado fresco, tal como una bolsa de solución de dializado, y a un drenaje de fluidos. La máquina de diálisis bombea el dializado gastado desde la cavidad peritoneal y a través del catéter hacia el drenaje. Luego, bombea el dializado fresco desde la fuente de dializado a través del catéter hacia el interior de la cavidad peritoneal del paciente. La máquina de diálisis permite que el dializado permanezca dentro de la cavidad para transferir los desechos, toxinas y agua en exceso desde la corriente sanguínea hacia la solución de dializado. La máquina de diálisis está controlada por ordenador para que el tratamiento de diálisis se produzca automáticamente cuando el paciente está conectado a la máquina de diálisis, por ejemplo durante la noche.
- 50
- 55

Durante el tratamiento se producirán varios ciclos de drenaje, llenado y permanencia. Igualmente, se aplica típicamente un último llenado al final del tratamiento de diálisis automatizada para que el paciente pueda desconectarse de la máquina de diálisis y continuar con sus ocupaciones diarias mientras el dializado permanece en la cavidad peritoneal. La diálisis peritoneal automatizada libera al paciente de realizar manualmente las etapas de drenaje, permanencia y llenado, mejorando tanto el tratamiento de diálisis del paciente como su calidad de vida.

A la vista de los desarrollos y las terapias recientes, la línea entre la diálisis peritoneal tradicional y la hemodiálisis se ha vuelto borrosa. Así, por ejemplo, algunas terapias utilizan componentes de ambas terapias.

Una terapia reciente es la diálisis regeneradora. En este sistema se utiliza un sistema de diálisis que incluye un cartucho para regenerar el dializado. El cartucho incluye un lecho de resina que comprende resinas basadas en zirconio. Un ejemplo de cartucho que se utiliza en tal sistema es el fabricado bajo el nombre Redy por Sorb Technology, Oklahoma City, Oklahoma. Sin embargo, este sistema requiere atención constante por parte del personal médico. Además, el dializado que es regenerado por el cartucho tiene un nivel no conveniente de sodio y de pH. A este respecto, la solución de diálisis no tiene un pH o un contenido electrolítico fisiológicos. Esto constituye un problema, especialmente cuando se debe reinfundir la solución de diálisis dentro de la cavidad peritoneal del paciente.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona dispositivos mejorados para proporcionar una diálisis a un paciente. De forma más específica, en una realización, la presente invención proporciona un dispositivo para la terapia de diálisis regeneradora. Sin embargo, se debe observar que el cartucho de la presente invención se puede utilizar en varias terapias, que incluyen terapias de hemodiálisis y de diálisis peritoneal, así como diálisis aguda. De acuerdo con la presente invención, se proporciona un dispositivo para eliminar toxinas urémicas según la reivindicación 1.

Con este fin, en una realización, se proporciona un dispositivo para eliminar toxinas urémicas en un procedimiento de diálisis que comprende un cuerpo con una entrada y una salida y que define un interior, incluyendo el interior una capa que comprende ureasa, una capa que comprende óxido de zirconio, una capa que comprende fosfato de zirconio y una capa que comprende carbón, estando construido y dispuesto el dispositivo de forma que el fluido que entra en el dispositivo entra en contacto con la capa de fosfato de zirconio a la entrada en el dispositivo y antes de entrar en contacto con la capa de ureasa y antes de entrar en contacto con la capa de óxido de zirconio.

Se describe también aquí que el óxido de zirconio se encuentra en forma de bicarbonato.

En una realización, el óxido de zirconio se encuentra en forma hidroxilo.

En una realización, la capa de carbón está colocada de forma yuxtapuesta con la salida.

En una realización, el fluido fluye por una capa de óxido de zirconio antes de penetrar en la capa de carbón.

En una realización, el fosfato de zirconio tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 8.

En una realización, el óxido de zirconio tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 13.

En una realización, se proporcionan dos capas separadas de fosfato de zirconio. En una realización, se proporcionan dos capas separadas de óxido de zirconio.

En una realización, se proporcionan cabezales abiertos en cada extremo de entrada y salida del dispositivo.

En una realización, se proporciona una abertura para descargar gases a la atmósfera en el extremo de salida.

También se describe aquí un ejemplo en el que la capa de ureasa es la primera capa.

En una realización, la capa de fosfato de zirconio está localizada antes de la capa de óxido de zirconio.

También se describe aquí un cartucho que se proporciona para su utilización en un sistema de diálisis para eliminar toxinas y que comprende un cuerpo con un extremo de entrada y un extremo de salida. El cuerpo incluye un interior que comprende al menos cuatro capas, incluyendo estas capas una primera capa de una resina seleccionada de entre el grupo consistente en fosfato de zirconio con un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 y ureasa, una segunda capa de una resina seleccionada de entre el grupo consistente en óxido de zirconio con un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 13 y ureasa, una tercera capa de fosfato de zirconio y una cuarta capa de óxido de zirconio con un pH de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,5. El interior está construido y dispuesto de forma tal que un fluido que entra en el interior desde el primer extremo de entrada fluye por la primera capa, luego por la segunda capa, luego por la tercera capa y finalmente por la cuarta capa.

También se describe aquí la primera capa, comprendiendo de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 gramos de fosfato de zirconio.

También se describe aquí la cuarta capa, comprendiendo de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 gramos de carbón.

También se describe aquí la ureasa, que es una enzima reticulada.

5 También se describe aquí un dispositivo proporcionado para regenerar una solución de diálisis. El dispositivo incluye un cuerpo que comprende un lecho de resina. Este lecho de resina incluye al menos una capa de ureasa, fosfato de zirconio, óxido de zirconio y carbón y está construido y dispuesto de forma que la solución de diálisis, tanto de pH básico como ácido, saldrá del cartucho después de haber atravesado el lecho de resina a un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,8.

10 En un ejemplo, la primera capa del lecho de resina con la que entra en contacto la solución se selecciona de entre el grupo consistente en fosfato de zirconio a un pH de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 5 y ureasa.

En un ejemplo, la segunda capa a través de la cual pasa la solución en el lecho de resina se selecciona de entre el grupo consistente en óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 13 y ureasa.

En un ejemplo, la tercera capa del lecho de resina a través de la cual pasa la solución es fosfato de zirconio.

15 En un ejemplo, la cuarta capa del cartucho a través de la cual pasa la solución es óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,5.

En un ejemplo, el pH de la solución que sale del cartucho es aproximadamente de 7,4.

20 También se describe aquí un dispositivo proporcionado para su utilización en un sistema de tratamiento a un paciente con una solución de diálisis. El dispositivo incluye una entrada en comunicación fluida con una fuente de solución de diálisis, un cuerpo que incluye la entrada, definiendo un interior, y que tiene una salida, incluyendo el cuerpo un lecho de resina que comprende una capa de ureasa, una capa de óxido de zirconio y una capa de fosfato de zirconio que definen una estructura tricapa. El lecho de resina está orientado de forma que la primera capa con la que entra en contacto la solución de diálisis de la estructura tricapa es o la capa de ureasa o la de fosfato de zirconio y estando diseñada y dispuesta la capa de óxido de zirconio de forma que la solución de diálisis, básica o ácida, que entre por la entrada salga por la salida a un pH fisiológicamente aceptable.

25 En una realización, el dispositivo se utiliza en un sistema de diálisis regeneradora.

También se describe aquí un método de construcción de un cartucho para su utilización en un sistema destinado a la diálisis. El método comprende las etapas de proporcionar un lecho de resina que incluye óxido de zirconio y fosfato de zirconio, así como seleccionar y orientar el óxido de zirconio y el fosfato de zirconio para que el cartucho pueda eliminar las toxinas urémicas presentes en la solución de diálisis que penetra en dicho lecho de resina, provocando que la solución de diálisis que sale del cartucho se encuentre a un pH fisiológico e incluya un equilibrio electrolítico fisiológico.

30 El método incluye las etapas de proporcionar un cuerpo que tiene una entrada y una salida y definir un interior, incluyendo el interior una capa que comprende ureasa, una capa que comprende óxido de zirconio, una capa que comprende fosfato de zirconio y una capa que comprende carbón; y estando construido y dispuesto el dispositivo de forma que un fluido que entra en el dispositivo entra en contacto con la capa de fosfato de zirconio al entrar en el dispositivo antes de entrar en contacto con la ureasa de la capa de óxido de zirconio.

35 En otro ejemplo, se proporciona un método destinado a la diálisis, el cual comprende las etapas de eliminar las toxinas urémicas mediante el paso de un fluido de diálisis a través de un cuerpo que tiene una entrada y una salida y que define un interior, incluyendo el interior al menos cuatro capas, una primera capa que comprende o fosfato de zirconio a un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 o ureasa, una segunda capa que comprende u óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 13 o ureasa, una tercera capa que comprende fosfato de zirconio y una cuarta capa que comprende óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,5.

40 Además, en otro ejemplo, se presenta un método para proporcionar una diálisis regeneradora, el cual comprende la etapa de eliminar toxinas urémicas mediante el paso de un fluido de diálisis a través de un cuerpo que tiene una entrada y una salida y que define un interior, incluyendo el interior al menos cuatro capas, una primera capa que comprende o fosfato de zirconio a un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 o ureasa, una segunda capa que comprende u óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 13 o ureasa, una tercera capa que comprende fosfato de zirconio y una cuarta capa que comprende óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,5.

45 Una ventaja de la presente invención consiste en que proporciona un dispositivo para su utilización en un procedimiento de diálisis mejorado.

Además, una ventaja de la presente invención consiste en proporcionar un cartucho mejorado para eliminar impurezas de un fluido de diálisis.

También se describe aquí un sistema mejorado para proporcionar una diálisis.

Además, una ventaja de la presente invención consiste en proporcionar un cartucho mejorado que se puede utilizar en un sistema de único bucle o de múltiples bucles.

Además, una ventaja de la presente invención consiste en proporcionar un lecho de resina mejorado para un cartucho destinado a un sistema de diálisis.

- 5 Además, una ventaja de la presente invención consiste en proporcionar un cartucho mejorado que está construido y dispuesto de forma tal que la solución de diálisis que sale del cartucho tiene un pH y un contenido electrolítico fisiológicos.

Otras características y ventajas adicionales de la presente invención se describirán y evidenciarán a partir de la descripción detallada de las realizaciones actualmente preferentes así como de las figuras.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- Figura 1: ilustra esquemáticamente un sistema para realizar la diálisis tal como se describe aquí.
- Figura 2: ilustra una vista en sección de una realización del cartucho de la presente invención.
- Figura 3: ilustra gráficamente la concentración del efluente de amonio (ppm) con respecto a la masa de amonio suministrada (mEq) para el fosfato de zirconio disponible de dos suministradores (Sorb Technologies y Magnesium Elektron).
- 15 Figura 4: ilustra gráficamente la capacidad de sodio en función del pH del óxido de zirconio.
- Figura 5: ilustra una realización de una vista en sección de un lecho de resina de un cartucho de la presente invención.
- Figura 6: ilustra otra realización de un lecho de resina de un cartucho de la presente invención.
- 20 Figura 7: ilustra todavía otro ejemplo de un lecho de resina de un cartucho.
- Figuras 8-10: ilustran gráficamente los resultados del Experimento N° 2.
- Figura 11: ilustra el sistema que se utilizó en el Experimento N° 3 para evaluar los cartuchos de la presente invención.
- Figura 12: ilustra una vista en sección de las capas del cartucho utilizado en el Experimento N° 3.
- 25 Figura 13a-c: ilustran los perfiles de pH, bicarbonato y sodio de las muestras tomadas conforme al Experimento N° 1.
- Figura 14a-c: representan los perfiles de pH, bicarbonato y sodio de las muestras tomadas conforme al Experimento N° 1.
- Figura 15a-c: ilustran los perfiles de pH, bicarbonato y sodio de las muestras frente al tiempo conforme al Experimento N° 1.
- 30 Figura 15d: ilustra la conversión en urea con el tiempo conforme al Experimento N° 1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ACTUALMENTE PREFERENTES

La presente invención proporciona cartuchos mejorados que se utilizan para eliminar toxinas urémicas.

- 35 En una realización preferente, la presente invención se refiere a componentes para su utilización en un procedimiento de diálisis peritoneal de flujo continuo. Sin embargo, se debe observar que la presente invención se puede utilizar en varios métodos de diálisis, incluyendo la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

- La diálisis peritoneal de flujo continuo se lleva a cabo mediante infusión continua interior y drenaje desde el peritoneo de una solución. Por ejemplo, se puede aplicar una diálisis en bucle cerrado o recirculante, cuando la solución se recircula continuamente al paciente. Esto puede tener la ventaja de reducir sustancialmente la cantidad de solución necesaria para el tratamiento. Sin embargo, es necesario regenerar la solución con las exigencias exactas de glucosa y electrolitos requeridas por el paciente. Esta terapia está diseñada para ser realizada principalmente por la noche.
- 40

En general, el sistema comprende un conjunto desechable que incluye un cassette de bomba, cartucho, dializador y un concentrado de solución. La Figura 1 ilustra de forma general un esquema del sistema 10 para proporcionar un tratamiento de diálisis.

- 45 Tal como se ilustra en la Figura 1, se proporcionan dos bucles: un bucle paciente 11 y un bucle de regeneración 12. Sin embargo, se debe observar que la presente invención se puede utilizar en un sistema que incluye o bien sólo un bucle o

bien más de dos bucles. El bucle paciente 11 se utiliza para dializar al paciente 14 con el dializado. El bucle de regeneración 12 se utiliza para regenerar el dializado. Tal como se ilustra de forma general, el dializado es bombeado desde una bolsa en el bucle paciente 11 al paciente 14 a través de un catéter 24. El fluido gastado se desplaza entonces desde el paciente 14 de vuelta al dializador 20.

5 Se pueden utilizar diversos componentes en el bucle paciente. Preferentemente, se utiliza un catéter de doble lumen 24. El catéter de doble lumen proporciona un flujo continuo dentro, hacia y fuera de la cavidad peritoneal del paciente. Con este fin, el catéter de doble lumen se implanta en el paciente. Se describe un ejemplo de catéter para su utilización en el sistema 10 en la solicitud de patente de Estados Unidos número 09/689.508, presentada a 12 de octubre de 2000, y titulada "Peritoneal Dialysis Catheter". Sin embargo, se debe observar que se pueden utilizar dos catéteres de lumen
10 único así como un catéter de lumen único.

Para regenerar el dializado se proporciona el bucle de regeneración 12. En el ejemplo ilustrado, el bucle de regeneración 12 incluye preferentemente el concentrado en un recipiente 26, un cartucho 32, una bomba de ultrafiltrado (UF), y un medio de recogida de UF que comunica con el bucle paciente 11 a través del dializador 20. Se proporciona una bomba de concentrado para bombear el concentrado 26 desde el recipiente a través de la vía de fluido 27. El fluido
15 del bucle de regeneración es bombeado a través del dializador 20 a contracorriente del fluido en el bucle paciente 11.

Se proporciona el dializador 20 para eliminar el agua y pequeños solutos tales como urea y creatinina del dializado gastado en el bucle paciente 11. El dializador 20 proporciona una barrera estéril independiente entre el bucle paciente 11 y el bucle de regeneración 12. Se puede utilizar cualquier dializador 20 que permita una alta evacuación de pequeñas moléculas a través del dializador. El ácido úrico se difundirá por el dializador, también se elimina el
20 ultrafiltrado.

Se debe observar que, aunque el cartucho 32 de la presente invención se ilustre en uso en un sistema de dos bucles, se puede utilizar en otros sistemas. Por ejemplo, se prevé que se pueda utilizar el cartucho en un sistema de un único bucle.

25 Con respecto ahora a la Figura 2, se ilustra una vista en sección de una realización del cartucho 32 de la presente invención. El cartucho 32 incluye un lecho de resina 34 diseñado para modificar la química del dializado recirculante y eliminar las toxinas urémicas. Al mismo tiempo, conforme a la presente invención, el cartucho 32 mantiene la concentración de electrolitos y el pH de la solución del dializado en niveles fisiológicos.

En general, el cartucho 32 comprende: un cuerpo principal 40, un tapón de entrada 42, el lecho de resina 34 y un tapón de salida 44. En la realización ilustrada, el fluido se dirige hacia el interior del cartucho 32 a través del tapón de entrada 42 localizado en la parte inferior 46 del cartucho 32. En la realización ilustrada, se utiliza una pequeña cámara abierta
30 cabezal 48 antes del lecho de resina 34 para distribuir el flujo de fluido uniformemente por el perfil transversal del cartucho 32 y, con ello, por el lecho de resina 34. El fluido circula preferentemente hacia arriba a través del lecho de resina 34.

En la realización ilustrada, aguas abajo de la sección final del lecho de resina 34 se encuentra otra cámara abierta cabezal 50. La segunda cámara abierta cabezal 50 está localizada antes de una cámara de separación de gases 52. La segunda cámara cabezal 50 se utiliza para mantener la distribución uniforme de la velocidad del fluido por todo el lecho de resina 34.
35

El nivel de líquido en la cámara de separación de gases 52 se mantiene dentro de un rango específico para proporcionar un espacio de aire por encima del líquido del cartucho 32. Los gases que se producen durante la terapia, por ejemplo dióxido de carbón, son evacuados desde el cartucho 32 al entorno a través de un paso 54 en el tapón de salida 44. Si se desea, este paso 54 puede incluir un miembro filtrante. Una barrera sumergida o parcialmente sumergida en la cámara de separación de gases 52 genera un patrón de flujo que impide que los gases sean expulsados por la salida de líquidos.
40

En el tapón de salida 44 del cartucho 32 se encuentra el orificio de salida de líquido 58. El orificio de salida de líquido 58 elimina el líquido desde la cámara del cartucho 32 a través del tapón de salida 44 por una acción de sifón. Si se desea, se puede utilizar un orificio adicional para añadir un concentrado químico al volumen de líquido de la cámara de separación de gases con el fin de reconstituir la composición química del caudal de fluido.
45

El interior del cartucho 32 presenta una superficie rugosa. La superficie rugosa está diseñada para impedir que el fluido circule por los laterales del exterior al pasar por el lecho de resina 34.

50 El lecho de resina 34 funciona, en parte, para eliminar los desechos. A este respecto, generalmente los desechos se eliminan mediante un proceso en dos etapas. Las etapas consisten en una conversión enzimática de la urea por la ureasa seguida de eliminación posterior de los subproductos de la conversión. En la reacción enzimática, un mol de urea se descompone en dos moles de amoníaco y un mol de dióxido de carbón. El amoníaco (NH_3) está presente esencialmente (> 95%) como ión amonio (NH_4^+), ya que su pKa de 9,3 es sustancialmente superior al pH de la solución.
55 El dióxido de carbón que se forma puede estar presente ya sea como dióxido de carbón disuelto o como ión bicarbonato, dependiendo del pH de la solución. Como el pKa para este equilibrio es 6,1, ambas especies pueden estar presentes en cantidades sustanciales bajo las condiciones de utilización. Además, cuando la solución está en

comunicación con una fase gaseosa, el dióxido de carbón disuelto está en equilibrio con el dióxido de carbón presente en la fase gaseosa.

5 El lecho de resina incluye al menos cuatro capas, aunque se pueden utilizar más capas. En general, las capas del lecho de resina comprenden al menos: una capa de ureasa, una capa de fosfato de zirconio; una capa de óxido de zirconio; y una capa de carbón.

10 El propósito de la capa de ureasa es convertir enzimáticamente la urea presente en la solución que está circulando por el lecho de resina 34 en amoníaco y dióxido de carbón. En la solución, el amoníaco actúa como base, ya que la formación de amoníaco resulta de la donación de H^+ . De forma similar, el dióxido de carbón (CO_2) actúa como ácido, ya que la formación de bicarbonato (HCO_3^-) dona H^+ a la solución. El resultado neto de la reacción de ureasa es el aumento del pH.

En un ejemplo, se utilizan de 25 a 250 mg de ureasa, aunque se puede utilizar cualquier cantidad de ureasa que sea suficiente para convertir la urea presente en la solución en amoníaco y dióxido de carbón. Preferentemente, la ureasa comprende la primera o la segunda capa del lecho de resina.

15 Se pueden emplear diversos materiales de ureasa. Por ejemplo, se pueden utilizar cristales enzimáticos reticulados de ureasa (Ureasa-CLEC). Este material es ultra puro y presenta una alta actividad específica. Por tanto, es suficiente una muy pequeña cantidad de esta ureasa para proporcionar las conversiones deseadas de urea.

20 A modo de ejemplo, la cantidad de ureasa-CLEC necesaria se optimizó para dos diámetros internos diferentes del cartucho, 8,3 cm (3¼") y 3,2 cm (1¼") respectivamente. A continuación, para determinar el tiempo de contacto óptimo entre la ureasa-CLEC y la corriente del sustrato, se combinó la enzima con óxido de zirconio (ZO) en polvo. La Tabla 1 muestra la cantidad optimizada de ureasa-CLEC y ZO necesaria para obtener una conversión de urea > 90%. La cantidad de enzima utilizada era estable a la esterilización con una radiación gamma de 40 kGy. El caudal utilizado en todos los experimentos anteriores era de 100 ml/min.

Tabla 1

Resumen de la ureasa-CLEC necesaria para la conversión de urea

Diámetro de Columna cm (pulgadas)	Cantidad de Ureasa-CLEC necesaria (mg)	Cantidad de ZO necesaria (g)	Dosis γ -esterilización (kGy)	% Conversión de Urea
3,20 (1,25)	50	25	> 40	90
8,30 (3,25)	150	150	> 40	97

25 Para esta aproximación particular de utilización de la ureasa-CLEC, el principal reto se encuentra en el desarrollo de procedimientos para combinar cantidades muy pequeñas de ureasa-CLEC con grandes cantidades de ZO, considerando que tal pequeña cantidad es ventajosa para una fácil contención dentro de la matriz polimérica de una membrana de ultrafiltración. La utilización de estas membranas de ultrafiltración impregnadas de ureasa proporciona varias ventajas con respecto a los métodos actualmente disponibles:

1. Mejor contención de la ureasa;
2. Tamaño reducido del cartucho, que resulta más cómodo a su manejo por el paciente;
3. Facilidad de utilización durante la fabricación del cartucho;
- 35 4. Mayor seguridad con respecto al sistema existente (debido a una mejor contención de la ureasa en el cartucho).

La Tabla 2 muestra la conversión de urea observada a varios caudales utilizando una membrana impregnada de ureasa-CLEC. La membrana sometida a prueba tenía un diámetro de 2,54 cm (1 pulgada), los caudales utilizados eran de 13, 2,7 y 5,3 ml/min, lo que corresponde a un flujo de 50, 100 y 200 ml/min., a través de una membrana de 8,3 cm (3,25 pulgadas).

Tabla 2 Resultados de las muestras obtenidas de una membrana impregnada de ureasa-CLEC y-esterilizada

Cantidad de Ureasa-CLEC (mg)	Diámetro de la membrana cm (pulgadas)	Caudal (ml/min)	Dosis de γ -esterilización (kGy)	% Conversión de Urea
15,85	2,54 (1)	1,3	40	87,3
15,85	2,54 (1)	2,7	40	79,2
15,85	2,54 (1)	5,3	40	66,9

5 Aunque las conversiones de urea observadas son inferiores a las requeridas, se pueden esperar mejores conversiones a partir de membranas preparadas con mayores cantidades de ureasa-CLEC. Además, empleando dos membranas en cada cartucho, se puede obtener una conversión global más alta de urea.

A modo de otro ejemplo, se puede utilizar también ureasa estabilizada con alúmina. Bajo humidificación la ureasa se disuelve, pero es absorbida inmediatamente por las partículas de alúmina que se encuentran muy cerca. El resultado final es ureasa físicamente absorbida por la alúmina cercana. Esta ureasa expuesta a irradiación gamma a una dosis de 15 kGy en presencia de radiación- γ retuvo el 75% de su actividad inicial.

10 Con respecto ahora a la capa de fosfato de zirconio, el fosfato de zirconio puede absorber, bajo ciertas condiciones, iones amonio, calcio, magnesio y sodio. El ión amonio se elimina de la solución mediante un proceso de intercambio iónico utilizando fosfato de zirconio. El fosfato de zirconio contiene dos contraiones hidrógeno (H^+) y sodio (Na^+). La liberación de los contraiones viene determinada por el pH de la solución y el estado de carga actual de la resina. Además de su papel como resina de intercambio iónico, el fosfato de zirconio tiene también una capacidad tampón considerable.

15 Cuando el pH del estado cargado de la resina es 6,2, cuando está en contacto con una solución (ácida) que tiene un pH inferior a 6,2, la resina liberará Na^+ a cambio de H^+ , aun en ausencia de cualquier otro ión. En contacto con una solución (básica) con un pH superior a 6,2, la resina liberará H^+ a cambio de Na^+ , aun en presencia de otros cationes. En contacto con una solución con un pH de 6,2 y que contiene amonio, la resina cambiará una mezcla de iones Na^+ y H^+ por NH_4^+ para que su pH equilibrado permanezca sin cambio. La resina de fosfato de zirconio posee excelente capacidad para el amonio, y esta capacidad no se ve afectada por cambios en el pH equilibrado dentro de determinado rango (pH 6,0-7,2).

20 El pH deseado para el fosfato de zirconio dependerá, en parte, de su localización en el lecho de resina, por ejemplo, el componente diseñado para ser eliminado. Con este fin, la capa de fosfato de zirconio puede tener un pH de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 8. Preferentemente, el fosfato de zirconio está presente en un rango de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 gramos. La cantidad de fosfato de zirconio necesaria es al menos aquella cantidad que es suficiente para eliminar el amonio generado. El nivel de amonio generado viene determinado por la urea a ser eliminada por el cartucho. Por tanto, la cantidad de fosfato de zirconio es igual al amonio que se debe eliminar dividido entre la capacidad del fosfato de zirconio para eliminar el amonio, lo que se puede determinar experimentalmente.

25 Por ejemplo, un proceso para determinar la cantidad de fosfato de zirconio necesaria en el dispositivo puede ser el siguiente. Se emplean los datos de equilibrio para realizar una primera estimación de la situación con la cantidad de fosfato de zirconio necesaria. Para determinado cartucho que contiene una cantidad particular de fosfato de zirconio, se obtiene el perfil de concentración del efluente amonio. La capacidad de un cartucho dado se define como la masa de amonio suministrada en el momento en que la concentración de efluente sobrepasa un nivel determinado. En un ejemplo, este nivel límite de efluente se establece en 20 ppm. Por ejemplo, en los datos de la Figura 3, para un pequeño dispositivo prototipo, la capacidad de amonio es aproximadamente de 4,2 mEq para 10,5 g de fosfato de zirconio, una concentración de entrada de 3,9 mEq/l de amonio y un caudal volumétrico de 8,3 ml/min (la ruptura al nivel de 20 ppm ocurre después de la absorción de 4,2 mEq de amonio).

35 Se cree que la cantidad de fosfato de zirconio necesaria es del orden de aproximadamente 600 a aproximadamente 800 g. El fosfato de zirconio puede comprender también más de la mitad del cartucho en peso. En cuanto a su localización en el lecho de resina, el fosfato de zirconio puede comprender preferentemente la primera capa, pasando por todas las capas salvo la última del lecho de resina (sin incluir la capa de carbón). Además, se pueden utilizar múltiples capas de fosfato de zirconio.

40 Con respecto ahora a la capa de óxido de zirconio, la resina de óxido de zirconio es una resina anfotérica. Esto significa que las propiedades de intercambio iónico de la resina dependen del pH de la solución. Cuando el pH de la solución es mucho más bajo que el pH de la resina, la resina actúa como resina de intercambio aniónico. Cuando el pH de la

solución es mucho más alto que el pH de la resina, la resina actúa como resina de intercambio catiónico. Cuando el pH de la solución se encuentra cerca de su pl, la resina adquiere las propiedades de un lecho mixto, intercambiando tanto cationes como aniones. Este último comportamiento como lecho mixto se produce en todo el rango de pH fisiológico.

5 La capa de óxido de zirconio elimina los fosfatos. Según el pH, la capa de óxido de zirconio puede funcionar también para eliminar el sodio. La capa de óxido de zirconio tiene preferentemente un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 13.

10 La capacidad del fosfato de la resina es muy alta; por tanto, el tamaño de la capa se rige según cuánto sodio hace falta eliminar. De la misma manera, la cantidad de óxido de zirconio viene, por tanto, determinada por la capacidad del óxido de zirconio que se utiliza para eliminar el sodio. La Figura 4 ilustra gráficamente la capacidad de sodio del óxido de zirconio en función de su pH.

15 La capa de óxido de zirconio funciona para eliminar cualquier fosfato que pueda no haber sido absorbido por los demás componentes del lecho de resina. Además, la capa de óxido de zirconio controla el pH de la solución que abandona el cartucho. En consecuencia, preferentemente la capa de óxido de zirconio, cuando es la última capa (sin incluir la capa de carbón) del cartucho 32, tiene un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 y, en una realización preferente, aproximadamente 7,4. Aunque la capa de óxido de zirconio sea preferentemente la última capa (sin incluir la capa de carbón), se pueden utilizar múltiples capas de óxido de zirconio.

20 En una realización, se utiliza un óxido de zirconio que ha sido modificado por la eliminación de iones nitrato como contraión. Al respecto, el ión nitrato se ha cambiado por el ión bicarbonato mediante tratamiento del óxido de zirconio con una solución de carbonato de sodio al 15% a un pH de aproximadamente 11,3. Se lava entonces bien la mezcla con agua para eliminar residuos de nitrato de sodio y carbonato de sodio. Se seca entonces la resina al vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. La resina resultante (0,5 g/ml en agua) tiene un pH de aproximadamente 8,5 y una conductividad de 155,1 $\mu\text{S}/\text{cm}$. La resina seca se modifica además mediante su suspensión en agua y adición de ácido clorhídrico hasta obtener un pH 7. Después del ajuste del pH, se lava la resina para eliminar el cloruro residual y los iones sodio. Después de cada una de las etapas de lavado, se midieron el pH del filtrado de resina y la conductividad. Después del lavado 1, el (papel) pH era de 6,5 a 7 y la conductividad de 464 $\mu\text{S}/\text{cm}$; después del lavado 2, el (papel) pH era de 6,5 a 7 y la conductividad de 186,5 $\mu\text{S}/\text{cm}$; y después del lavado 3, el (papel) pH era de 6,5 a 7 y la conductividad de 38,2 $\mu\text{S}/\text{cm}$. Se debe observar que los lavados 1 y 2 se realizaron dejando la mezcla en reposo y luego decantando el sobrenadante para desechos. Después del lavado 3, se recogió el sólido por filtración al vacío a través de un filtro de nylon con un tamaño de poro de 0,2 micras. Se secó el sólido al vacío en un aparato filtrante entre 6 y 12 horas para producir el producto final.

35 Con respecto ahora a la capa de carbón, el carbón elimina la creatinina, el ácido úrico y otras moléculas orgánicas que pueden seguir estando presentes en solución. Por ejemplo, la capa de carbón elimina la creatinina. La cantidad de creatinina a ser eliminada por este cartucho es de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 3,0 g. Aunque el volumen de carbón puede comprender un amplio rango, se utilizan preferentemente alrededor de 50 a alrededor de 200 gramos de carbón. Preferentemente, el carbón será del tipo que tiene la capacidad de eliminar menos de 30 gramos de glucosa de la solución de diálisis peritoneal. Por tanto, dicha capa de carbón no eliminará el exceso de glucosa de la solución de diálisis. Se ha descubierto que el carbón activado vendido como LP-50 por Carbochem, Ardmore, Pa, funciona satisfactoriamente al respecto. Se pueden utilizar otros carbones. Se piensa que los carbones que se basan en cáscara de coco con un tamaño de partícula de 20 x 50 funcionarán también. Se debe observar que la capa de carbón puede localizarse como una cualquiera de las capas en el lecho de resina, aunque, en una realización preferente, es la última capa.

45 La Figura 5 ilustra una realización del lecho de resina 34 de la presente invención. El lecho de resina 34 incluye, en la realización ilustrada, cinco capas 60, 62, 63, 64 y 66. La primera capa 60 es una capa de fosfato de zirconio con un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 y que comprende aproximadamente 160 gramos. La segunda capa 62 es una capa de ureasa que comprende aproximadamente 25-250 mg de ureasa-CLEC en 25 gm de fosfato de zirconio/óxido de zirconio o 50-100 g de ureasa no reticulada de otras fuentes. La tercera capa 63 comprende fosfato de zirconio con un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5; preferentemente hay alrededor de 380 gramos de fosfato de zirconio. La cuarta capa 64 es de aproximadamente 50 a aproximadamente 75 gramos de óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5. La última capa 66 comprende de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 gramos de carbón, por ejemplo 130 gramos.

50 En el lecho de resina 34, se utiliza la primera capa 60 para eliminar sodio, Ca y Mg. Asimismo, esta capa 60 ajustará el pH de la solución, facilitando la conversión de la urea en amonio mediante la ureasa en la segunda capa 62. La tercera capa 63 elimina el amonio generado por la capa de ureasa 62. Con este fin, el fosfato de zirconio necesita un pH superior o igual a 5; en la realización ilustrada, el pH es de 7 a 7,5. La cuarta capa 64 de óxido de zirconio elimina el fosfato y ajusta el pH a aproximadamente 7,4. El tamaño de la cuarta capa 64 es tal que permite ajustar el pH de la solución que sale del lecho de resina 34 al pH deseado. La última capa 66 es la capa de carbón, que elimina cualquier impureza remanente, incluida la creatinina.

En la CFPD es necesario eliminar donde sea de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 g de urea/día. La Tabla 1 siguiente proporciona la cantidad de resina necesaria para las distintas capas con el fin de eliminar 5, 10 y 20 g de urea.

Por ejemplo, la eliminación de 10 g de urea genera 342 mmol de amoníaco y 171 mmol de bicarbonato. En el lecho de resina de la Figura 4 para eliminar 342 mmol de amoníaco, se descubrió que era necesaria una capa de 380 g de fosfato de zirconio (pH resina = 6,2, capacidad de amoníaco = 0,9 mmol/g de resina). En el proceso de eliminación de los 342 mmol de amoníaco, la resina liberará 342 mmol de sodio en la solución. El fosfato de zirconio a pH 6,2 tiene una capacidad de 0,63 mmol/gm de resina para el sodio y, por tanto, adsorberá 342-127 mmol de sodio. Por consiguiente, hace falta eliminar 127 mmol adicionales de sodio de la solución después de haber pasado por la capa 63. La capa 60, que está elaborada también a partir de fosfato de zirconio, elimina esta cantidad de sodio. La cantidad de fosfato de zirconio necesaria para eliminar esta cantidad de sodio varía en función del pH de la resina. La Tabla 3 muestra la cantidad de fosfato de zirconio a varios pH necesaria para eliminar 127 mmol de sodio. La cantidad de fosfato de zirconio a varios pH necesaria para eliminar el sodio es igual a:

$$\text{capacidad sodio (mmol/g de resina)} = 7,1 - 1,945 (\text{pH ZP}) \text{ y } 0,138 (\text{pH ZP})^2$$

En consecuencia, a un pH de 2,5, la capacidad de sodio es de 3,1 mmol/gm de ZP. A partir de la Tabla 3, a un pH de 7,2, para eliminar 171 mmol de sodio necesitamos 53,4 g de fosfato de zirconio.

El tamaño de la capa de óxido de zirconio viene controlado por la cantidad necesaria para elevar el pH de 6,2 a neutro durante todo el tiempo de la terapia. Esta cantidad se obtiene fácilmente a partir de la curva de perfiles de pH. Un gramo de resina de óxido de zirconio tiene la capacidad de elevar el pH de aproximadamente 0,45 l de solución desde 6,2 a neutro. En una realización de un método de diálisis, es necesario procesar 48 l de solución en 8 horas, lo que resulta en una necesidad de 106 g de resina. Se descubrió que la cantidad de resina de óxido de zirconio necesaria para eliminar la totalidad del fosfato en la solución se encontraba en el rango de 60-80 g. Por tanto, los 106 g de óxido de zirconio necesarios para ajustar el pH cumplirán también con el requisito de eliminación del fosfato.

Tabla 3

Cantidad de Resina para 5, 10, 20 g de Urea Eliminada							
pH Capa 3 de ZP	Amoníaco a eliminar (mmol)	Capa 3 ZP Tamaño (g)	Sodio a eliminar (mmol)	Tamaño de capa de ZP a varios pH (g)			Tamaño Capa 4 de ZO (g)
				2,5	4,0	5,0	
7,2	171	285	171	53,4	114	190	60-80
6,2	171	285	-	-	-	-	80-100
7,2	342	380	342	107	228	380	60-80
6,2	342	380	127	40	85	141	106
7,2	684	456	684	213	456	760	80-100
6,2	684	456	396,7	124	264	441	130

Con respecto ahora a la Figura 6, se ilustra otra realización del lecho de resina de la presente invención. El lecho de resina 70 incluye una estructura de cinco capas. Las capas son similares al lecho de resina 34 de la Figura 4. Al respecto, la primera capa 72 es fosfato de zirconio, la segunda capa 74 es ureasa, la tercera capa 76 es fosfato de zirconio, la cuarta capa 78 es óxido de zirconio y la quinta capa 80 es carbón.

Sin embargo, las capas primera 72, tercera 76 y cuarta 78 son ligeramente diferentes a sus homólogas en la Figura 4. Al respecto, la primera capa 72 de fosfato de zirconio comprende preferentemente 65 gramos con un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5. La tercera capa de fosfato de zirconio tiene un pH superior a 5 y en una realización preferente de 6,2. Esta capa comprende también, como en la Figura 4, 380 gramos. La cuarta capa de óxido de zirconio comprende aproximadamente 130 gramos y tiene un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,5.

En el lecho de resina 70, una vez más, la primera capa 72 elimina el sodio pero no elimina el amonio. La primera capa 72 ajustará también el pH de la solución para convertir la urea en amonio mediante la capa de ureasa. El pH de la solución que sale de la primera capa 72 será aproximadamente el pH de la resina. Cuanto más bajo es el pH de la resina, más sodio se elimina. A medida que la solución sale de la capa de ureasa 74 y penetra en la tercera capa 76 de fosfato de zirconio, se elimina el amonio. A medida que el pH del fosfato de zirconio aumenta, se elimina más amonio. Se requiere un pH de al menos 5 para eliminar el amonio. Una vez más, la cuarta capa 74 de óxido de zirconio elimina el fosfato y ajusta el pH a 7,4. La última capa 80, la capa de carbón, elimina una vez más cualquier impureza remanente.

5 Con respecto ahora a la Figura 7, se ilustra otro ejemplo de un lecho de resina 82. En este ejemplo, la primera capa 84 comprende ureasa. La segunda capa 86 comprende óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 12,5. Preferentemente, 100 a 150 gramos de óxido de zirconio están presentes. La tercera capa 88 comprende fosfato de zirconio a un pH de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 6,5. Están presentes aproximadamente 680 gramos. La cuarta capa 90 comprende óxido de zirconio a un pH de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 7,5 con preferentemente alrededor de 30 gramos presentes. La última capa 92 comprende carbón.

10 En el lecho de resina 82, la capa de óxido de zirconio 86 cumple con la función del fosfato de zirconio en los otros lechos de resina (34 y 70). Con este fin, elimina el sodio. La cantidad de sodio eliminado se basa en la capacidad del óxido de zirconio para eliminar sodio. El óxido de zirconio funciona para eliminar el sodio debido a su alto pH. Por otra parte, uno de los inconvenientes de esta estructura en comparación con los otros lechos de resina (30 y 70) es que se necesita un pH alto, de modo tal que a medida que la solución sale de la segunda capa 86, es a un pH más alto.

15 Generalmente, se debe observar que preferentemente los lechos de resina de la presente invención están estructurados para que se elimine la urea en la primera o la segunda capa. Entonces, se elimina preferentemente el sodio. Una vez eliminado el sodio, se eliminan el amonio y luego el fosfato. Además, la capa de óxido de zirconio funciona para controlar el pH de la solución que sale del lecho de resina.

Tal como se ha observado anteriormente, el lecho de resina del cartucho puede comprender cualquier número de capas superior a cuatro. Se debe observar que las capas pueden no tener límites diferenciados, sino que se pueden combinar conjuntamente. Por ejemplo, es posible tener un gradiente de dos materiales entre las capas de óxido de zirconio y de fosfato de zirconio.

20 A modo de ejemplo, y sin ser limitativo, se establecerán ahora los valores en tiempo real para la concentración de soluto a la entrada y salida del cartucho 32 de la presente invención. Debido a los efectos de la mezcla y de la transferencia de masa, estas concentraciones serán diferentes en otras localizaciones del sistema.

Parámetro	Valor entrada	Valor salida
Conc. de Urea [mg/l]	5-20	< 10% del valor de entrada
Conc. de Creatinina []	2	< 20% del valor de entrada
Conc. de Fosfato []		< 20% del valor de entrada
Conc. de Sodio [mEq/l]	122-142	122-142
Conc. de Calcio [mEq/l]	2,5	< 0,2
Conc. de Magnesio [mEq/l]	0,5	< 0,05
Conc. de Amonio [ppm]	n.a.	< 20
Conc. de Aluminio [ppm]	n.a.	< 10

Valores Medios

25 Preferentemente, la concentración media en un intervalo de tiempo de los siguientes parámetros se mantendrá dentro de determinados límites según se mide en el efluente del cartucho:

pH	7,0 - 7,4
Sodio [mEq/l]	127 - 137
Cloruro [mEq/l]	85 - 98
Bicarbonato [mEq/l]	25 - 35

El pH del efluente procedente del cartucho se mantendrá entre 6,5 y 8,0 en todo momento.

Eliminación/Adición de Solutos Netos

Parámetro	Cantidad Eliminada
Nitrógeno ureico	9,8 a una concentración de entrada de 20 mg/dl
Creatinina	1,44 g
Fosfato	1,44 g
Sodio	20 - 60 mEq
Bicarbonato	20 - 60 mEq

Nota: La capacidad para procesar urea, creatinina o fosfato depende de la concentración de entrada de aquel componente. La capacidad para determinado componente viene definida por la ruptura del componente, que es la cantidad absorbida por el cartucho cuando la concentración de efluente sobrepasa un nivel determinado (es decir, el 10% del valor de entrada). Por razones de seguridad, los niveles de ruptura del amonio se definen en términos absolutos a 20 ppm.

Tal como se observó anteriormente, son posibles diversas estructuras de diferentes capas para el lecho de resina dentro del cartucho 32. Al construir el cartucho 32 se deben tener en cuenta los procesos que tienen lugar en el mismo. Mientras el cartucho realiza su tarea principal de eliminación de la urea, creatinina, fosfato y otras toxinas, los productos secundarios de este proceso resultan en cambios en la composición del dializado en tres aspectos importantes: 1) sodio; 2) pH; y 3) bicarbonato. Estos tres parámetros están íntimamente relacionados.

El sodio puede verse afectado por tres procesos diferentes dentro del cartucho:

1. Liberación de sodio a cambio de amonio y otros cationes (calcio, magnesio, potasio). La cantidad máxima de estos cationes que deben ser absorbidos será de aproximadamente 650 mmol, compuestos de aproximadamente 430 mmol de amonio y aproximadamente 200 mmol de los demás cationes. La cantidad de sodio liberada durante este proceso de intercambio depende del pH de equilibrio del fosfato de zirconio, del pH de la solución y de la concentración de cationes en el dializado.
2. Equilibrio de pH del fosfato de zirconio. En este proceso, el sodio es cambiado por el ión hidrógeno en respuesta a un pH de solución que es diferente del pH de equilibrio de la resina. Este intercambio puede tener lugar en cualquiera de las direcciones, dependiendo de si el pH de la solución está por encima o por debajo del pH de equilibrio. Se espera que el pH de la solución sea superior al pH de equilibrio de la resina para gran parte de la terapia, resultando en una adsorción neta de Na^+ desde la solución.
3. Intercambio iónico del óxido de zirconio. Como resina anfotérica, el óxido de zirconio es capaz de eliminar el sodio de la solución si el pH de equilibrio del óxido de zirconio es suficientemente básico.
4. Adsorción del sodio por la resina del lecho mixto (desmineralización), si está presente. La cantidad de sodio absorbido depende totalmente de la cantidad de resina del lecho mixto presente.
5. Liberación de base a la conversión de la urea. La conversión de urea es un proceso continuo a lo largo de la terapia. La conversión de urea puede contribuir en hasta 430 mmol de base y está directamente relacionada con la carga de urea del paciente.
6. Formación de bicarbonato durante la conversión de urea. La formación de bicarbonato acidifica la solución, pero este efecto está parcialmente compensado por la descarga de dióxido de carbono de las soluciones.
7. Descarga de dióxido de carbono del bucle del cartucho. En solución, el dióxido de carbono actúa como un ácido. Por tanto, la eliminación del dióxido de carbono por su desplazamiento hacia la fase gaseosa y posterior evacuación del sistema resulta en una pérdida neta de ácido de la solución.
8. Tampón de la solución por fosfato de zirconio. Se espera que el pH de la solución sea superior al pH de equilibrio de la resina, resultando en una liberación neta de ácido (H^+) a la solución.
9. Tampón de la solución por óxido de zirconio. La resina de óxido de zirconio intercambia H^+/OH^- si está en contacto con una solución que tiene un pH diferente de su pH de equilibrio.

Los niveles de bicarbonato pueden verse afectados por tres procesos diferentes dentro del cartucho:

1. Formación de bicarbonato durante la conversión de urea. Se forma un mol de dióxido de carbono/bicarbonato por cada mol de urea. El dióxido de carbono disuelto está en equilibrio con el bicarbonato según la siguiente relación:

$$\text{pH} = 6.2 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2(\text{aq})}$$

- 5 Por consiguiente, la relación dióxido de carbono/bicarbonato formada a consecuencia de la reacción de la ureasa depende del pH de la solución, con más condiciones ácidas favoreciendo al dióxido de carbono. La cantidad global de (dióxido de carbono+bicarbonato) formados depende de la carga de urea del paciente.
- 10 2. Descarga de CO₂ del bucle del cartucho. El dióxido de carbono disuelto está en equilibrio con la presión parcial del dióxido de carbono en la fase gaseosa. Por tanto, el dióxido de carbono saldrá burbujando de la solución si la presión parcial de la solución sobrepasa la presión parcial de la fase gaseosa.
3. Adsorción de bicarbonato por el óxido de zirconio. La resina de óxido de zirconio en su forma hidroxilo es capaz de adsorber bicarbonato. A la inversa, la resina de óxido de zirconio en su forma bicarbonato es capaz de liberar bicarbonato dentro de la solución.

Las posibles manipulaciones dentro del cartucho que se pueden realizar, son las siguientes:

- 15 1. Modificar el pH de equilibrio de la resina de fosfato de zirconio. Al reducir el pH de equilibrio de la resina, se reduce la cantidad de sodio liberada, el pH medio del dializado es inferior y la cantidad de dióxido de carbono formado aumenta. Al elevar el pH de equilibrio de la resina, el pH de la solución se vuelve más fisiológico, pero la cantidad de sodio y de bicarbonato liberados aumenta.
- 20 2. Modificación del pH de equilibrio de la resina de óxido de zirconio o carga de la resina con varios contraiones. El óxido de zirconio cargado con hidroxilo resulta en un pH más fisiológico de la solución, mayor adsorción de bicarbonato desde la solución y mayor adsorción de cationes.

A modo de ejemplo y sin ser limitativo, los experimentos a continuación exponen otras realizaciones y análisis de la invención.

Experimento N° 1

- 25 Se presentan a continuación unas pruebas que examinan el efecto de la modificación del pH de equilibrio del fosfato de zirconio sobre la composición del efluente de dializado. Los objetivos esenciales observados fueron el pH, la concentración de sodio y la concentración de bicarbonato. El resultado ideal es un pH del efluente en o cercano al pH fisiológico de 7,4, una eliminación neta del sodio de ~50 mEq para un cartucho de tamaño normal y una adición neta de bicarbonato de ~50 mEq para un cartucho de tamaño normal. Estos experimentos se realizaron típicamente a una
- 30 escala g del fosfato de zirconio, de una forma tal que la concentración de urea a la ruptura del amonio se encontrase en el rango esperado de entrada en la columna durante la terapia del paciente. A esta escala, los objetivos de rendimiento apropiados son una eliminación neta de sodio de ~1 mEq y una adición neta de bicarbonato de ~1 mEq (ó 0,5 mEq/l para un depósito de 2 litros).

- 35 Se modificó la resina con tampón fosfato para aumentar el pH del efluente mediante el procedimiento siguiente. Se preparó un gran depósito de 15 mM de tampón fosfato utilizando 10,8 mM de fosfato de sodio dibásico, 4,2 mM de fosfato de sodio monobásico y 117 mM de cloruro de sodio. Se bombeó el tampón a través de una columna de resina en el modo de un solo paso. Se escalonó el caudal para obtener un tiempo de residencia de ~5 minutos. Se monitoró de cerca el pH del efluente y se interrumpió el experimento cuando el pH del efluente alcanzó el valor deseado.

- 40 Con esta técnica, la acción puede ser modificada hasta un pH de 7,2. Para un pH más alto, se preparó el mismo tampón de fosfato y se añadió NaOH 0,1 M para elevar el pH hasta el valor deseado.

Para los materiales de fosfato de zirconio modificado, se realizaron pruebas estáticas para determinar la capacidad de equilibrio para el amonio. Las isotermas de equilibrio para los distintos materiales no son significativamente diferentes entre sí con respecto al rango de concentración de funcionamiento [3-15 mM].

- 45 Se realizaron pruebas utilizando una bolsa de 2 litros como depósito con recirculación por las columnas que contenían el material. Se mantuvo la bolsa a una concentración uniforme con la ayuda de un agitador. Se bombeó la solución a través de la(s) columna(s) y se devolvió a la bolsa de solución. La bolsa tenía un orificio de salida con un lugar de inyección y un orificio de entrada que se extiende 24 cm (9,5 pulgadas) dentro de la bolsa. La extensión del orificio de entrada dentro de la bolsa minimiza la canalización entre los dos orificios y asegura la mezcla apropiada. La solución utilizada en estas pruebas era Dianeal PD4 (1,5% de glucosa) con una adición pequeña de urea y bicarbonato; se
- 50 tomaron precauciones durante los procedimientos de llenado y muestreo para asegurar el mantenimiento de la integridad del sistema.

5 Todas las pruebas se realizaron utilizando una concentración de urea de 10 mg/dl y una concentración de bicarbonato de sodio de 25 mM. El pH inicial para esta solución era de 7,4 + 0,2. Para todas las pruebas, se utilizaron 10 gramos de material catiónico. Se emplearon dos tipos de ureasa en las pruebas, CLEC-ureasa de Altus Biologies (5-20 mg) y ureasa de Sorb Technologies (5 g mezclados con 10 g de alúmina). Para la ureasa de Sorb, se utilizó una columna de 25 ml con filtros de 8 µm en ambos extremos. La mezcla de ureasa y alúmina se intercaló entre dos capas de alúmina (~5 g cada una). La ureasa de Sorbtech se envasó en seco. La CLEC-ureasa se envasó en húmedo, se intercaló entre las capas de Sephacryl (medios inertes de cromatografía de Sigma Chemicals) en una columna de 10 ml. No se observó ninguna diferencia en el rendimiento entre las dos formas de ureasa.

10 Antes del experimento, se lavó la ureasa con Dianeal para eliminar toda enzima de pequeño tamaño de partícula o lábil. Después de poner en marcha la bomba, el tiempo cero fue definido por el aspecto del fluido que salía del orificio de salida de la columna. Se recogieron muestras con el tiempo tanto de la entrada como de la salida de la bolsa de dos litros y se analizaron inmediatamente en cuanto al sodio, pH y bicarbonato en un analizador de gases en sangre (modelo Chiron 860, Chiba Combing).

15 La Tabla 4 muestra un resumen de las pruebas relevantes realizadas. Se llevaron a cabo experimentos adicionales utilizando un tampón fosfato.

A partir de estas pruebas, se evidencia que el cambio de pH durante la prueba se reduce cuando el pH de la resina se modifica a un pH más alto (de 6,2). Incrementando el pH de la resina, el rendimiento de la resina en términos de adsorción de amoníaco se mantiene igual, pero se libera más sodio dentro del sistema. La presencia de la ureasa hace reducir los cambios de pH.

20 **Tabla 4 Resultados de la prueba a pequeña escala utilizando ureasa y fosfato de zirconio**

pH de la resina	Fecha	pH sol. inicial	pH sol. final	ΔpH	ΔNa ⁺ (mEq)	NH ⁴⁺ unido (mEq)	ΔHCO ₃ (mmol/l)
6,2	21/04/00	7,80	7,13	-0,67	0,5	7,3	0,5
6,8	04/05/00	7,41	7,21	-0,20	3,8	8,6	2,5
7,1	21/04/00	7,25	7,47	+0,22	5,5	5,9	4,4
7,4	04/05/00	7,45	7,59	+0,14	5,1	6,5	2,9
7,4	15/05/00	7,38	7,46	+0,08	4,9	6,9	1,7
7,6	06/05/00	7,44	7,47	+0,03	5,5	8,8	5,3
7,6	15/05/00	7,36	7,56	+0,20	4,1	7,3	3,2

Experimento N° 2

25 Se realizaron experimentos utilizando ureasa, fosfato de zirconio y óxido de zirconio con la misma elaboración anterior. Se conectaron en serie múltiples columnas, con la columna de óxido de zirconio añadida al sistema después de la columna catiónica. Los resultados de una prueba utilizando ureasa Altus 271-6, fosfato de zirconio modificado a un pH de 7,2 y óxido de zirconio se presentan a continuación en las Figuras 8-10. Se debe observar que el equilibrio de sodio se mantiene bien durante el transcurso de la prueba, lo que resulta del óxido de zirconio que elimina el sodio de la solución para compensar el sodio liberado por la capa de fosfato de zirconio. Los niveles pCO₂ del efluente son también significativamente más bajos en presencia de óxido de zirconio. El óxido de zirconio modificado captura el sodio y ayuda a mantener el equilibrio de sodio durante el transcurso de la prueba. La prueba muestra que el fosfato de zirconio modificado a un pH de 7,1-7,2 se comporta mucho mejor que los modificados a un pH más alto.

Experimento N° 3

Instalación experimental:

35 La Figura 11 ilustra un esquema de instalación experimental utilizada en un estudio para evaluar la utilización de resinas de intercambio iónico en la diálisis peritoneal. La instalación incluye dos bucles 100 y 102. Una bolsa de 15 litros 104 representando el fluido total del cuerpo de un paciente se utiliza en el segundo bucle 102 de la instalación. Aunque la utilización de una bolsa de 40 litros pueda ser una estimación más precisa del cuerpo del paciente, se utiliza una bolsa de 15 litros para facilitar el análisis. El fluido procedente de la bolsa de 15 litros es bombeado en el lado lumen 106 del dializador 108 a un caudal de 100 ml/min utilizando una bomba 110. Desde la salida 112 del lado lumen 106 del dializador 108, el fluido vuelve a la bolsa de 15 litros 104. Al mismo tiempo, a medida que este fluido vuelve a la bolsa de 15 litros 104, se le infunde urea, creatinina y fosfato a 1 ml/min, lo que representa la cantidad total de desechos que genera continuamente el paciente. Se mantiene la bolsa de 15 litros 102 a una concentración constante de nitrógeno

ureico (20 mg/dl), creatinina (6 mg/dl) y fosfato (3,1 mg/dl). La solución de alimentación inicial contiene 25 mmol/l de bicarbonato, 138 mEq/l de sodio, 2,5 mEq/l de calcio y 1,0 mEq/l de magnesio.

5 Se proporciona una bolsa de 4 litros 114 que contiene sodio a 132 mEq/l, calcio a 2,5 mEq/l, magnesio a 1,0 mEq/l y bicarbonato a 25 mmol/l en agua DI. Inicialmente, se utiliza la solución de 4 litros para cebar el dializador 108 y el cartucho 116. A medida que la solución sale del cartucho 116, se eliminan completamente todas las toxinas y también el calcio y el magnesio. En consecuencia, el fluido que vuelve a la bolsa de 4 litros 114 es infundido con calcio y magnesio para mantener el equilibrio de calcio y magnesio en la bolsa de 15 litros 104. Se mezclan bien tanto la bolsa de 4 litros 114 como la bolsa de 15 litros 104 y se acciona el dializador 118 a una ultrafiltración cercana al cero.

10 Desde la bolsa de 4 litros 114, la solución fluye del lado carcasa 128 del dializador 108. La urea, la creatinina y el fosfato se difunden desde el lado lumen 116 del dializador 108 hacia el lado carcasa 128. La solución que sale del dializador 108 y entra en el cartucho 116 tiene una concentración de nitrógeno ureico de 10 mg/dl, una concentración de creatinina de 3 mg/dl y de fosfato de 1 mg/dl. El caudal en ambos lados del dializador 38 se mantiene a 100 ml/min.

15 El cartucho 116 se construyó tal como se establece anteriormente. La urea, la creatinina y el fosfato fluyen hacia la parte inferior 130 del cartucho 116, el cual contiene ureasa, varias resinas de intercambio iónico y carbón. Tal como se observa anteriormente, la ureasa es una enzima cuya función consiste en convertir la urea tóxica en amonio y dióxido de carbono, es la primera capa en el cartucho. La capa central se compone de dos tipos diferentes de resinas de intercambio iónico, fosfato de zirconio (fosfato de zirconio) y óxido de zirconio (óxido de zirconio). El fosfato de zirconio, tal como se observa anteriormente, elimina principalmente los iones amonio, calcio y magnesio de la solución, mientras libera hidrógeno y sodio. La resina de óxido de zirconio elimina el fosfato. Finalmente, se utiliza una capa de carbón para eliminar la creatinina, el ácido úrico y otros productos orgánicos de la solución. Desde la parte superior del cartucho, el fluido es dirigido entonces de vuelta a la bolsa original de 4 litros 114.

20 Conforme a este estudio, se tomaron muestras en 5 puntos diferentes en la instalación anterior. La Muestra "1" (C_{IN}) se tomó antes de que el fluido entrara por la entrada del cartucho; la Muestra "2" (C_{OUT}) se tomó cuando la muestra salía después del cartucho; la Muestra "3" (4L) se tomó directamente de la descarga de la bolsa de 4 litros; la Muestra "4" (D_{OUT}) se tomó cuando el fluido salía del lumen del dializador; la Muestra "5" (D_{IN}) representa el fluido antes de que entre por la entrada del lumen del dializador. La Muestra D_{IN} se tomó de la bolsa de 15 litros 34, que está esencialmente bien mezclada y representa 15 litros del paciente.

25 Se utilizó la instalación experimental anterior para evaluar una realización del cartucho de la presente invención. Se obtuvo un Cartucho Redy de Sorb Technology y se utilizó en la instalación experimental anterior. La Figura 12 muestra las diferentes capas del cartucho. La Figura 12a representa el Cartucho Redy, la Figura 12b representa el Cartucho Redy 1 y la Figura 12c representa el Cartucho Redy 2. La urea, la creatinina y el fosfato se difunden desde la bolsa de 15 litros del paciente a través del dializador hacia la parte inferior del cartucho. Se tomaron cinco muestras en varias localizaciones tal como se muestra en la Figura 11. Se analizaron las muestras en cuanto al pH, bicarbonato y sodio *in situ*. Se llevó a cabo también el análisis en busca de urea, creatinina, fosfato, calcio, magnesio, cloruro, lactato y glucosa. Las Figuras 13a, 13b, 13c muestran los perfiles de pH, sodio y bicarbonato. El pH en el baño de 15 litros del paciente cae de 7,546 a 6,156, el bicarbonato cae de 23,2 a 0,0, el sodio aumenta de 132,4 mEq a 135,3 mEq.

35 En lugar de proporcionar bicarbonato al paciente, se elimina el bicarbonato y se añade sodio. Asimismo, el pH cae y la P_{CO_2} aumenta. La Tabla 4 resume los perfiles de pH, sodio y bicarbonato a partir de este estudio. Globalmente, se añadieron 44 mEq de sodio y se eliminó la totalidad del bicarbonato. Esto representó una ganancia neta de 125 mEq de sodio. El cartucho elimina realmente la urea, la creatinina y el fosfato completamente, pero no cumple con el requisito de los electrolitos. Por tanto, las resinas o el cartucho no se pueden utilizar en la disposición en bucle cerrado de la diálisis peritoneal o, en aplicaciones de hemodiálisis, no se puede utilizar solo. Se evaluaron varias combinaciones diferentes que pudieran cumplir con los criterios requeridos para su utilización en el cartucho para la recirculación continua de la solución de diálisis peritoneal. Algunas de las combinaciones fueron las siguientes:

- 45
1. Óxido de zirconio en forma de bicarbonato a un pH de 8,85 utilizado con fosfato de zirconio (pH = 6,2) en su forma estándar. En esta disposición, había solamente 4 capas.
 2. Fosfato de zirconio con un pH de 6,5 junto con óxido de zirconio en la forma bicarbonato a dos pH diferentes de 10,52 y 7,33. Al pH más alto, el bicarbonato debería encontrarse en forma de carbonato.
- 50
3. Fosfato de zirconio a un pH de 6,5 se utilizó en forma bicarbonato de óxido de zirconio a un pH de 9,35 y 9,83 y forma hidroxilo de óxido de zirconio a un pH de 7,14 y 7,23.
 4. Fosfato de zirconio a un pH de 6,49 utilizado junto con óxido de zirconio en forma bicarbonato a un pH de 8,80. En este caso, había también 4 capas.
 5. Debido a que el óxido de zirconio es una resina anfotérica, esta resina necesita absorber los iones Ca^{++} y Mg^{++} , permitiendo la reducción del volumen de fosfato de zirconio a 450 ml.

55 Las Figuras 12b y 12c representan dos alternativas de las diversas enunciadas.

La Figura 12b y la Figura 12c muestran el cartucho modificado en el estudio. A partir de los estudios de las isotermas de adsorción en equilibrio, se mostró que a una concentración de 10 mg/dl de nitrógeno ureico en la solución de diálisis peritoneal, se necesita una columna de 600 ml de resina. Por tanto, el tamaño de la resina en el Cartucho I (Figura 6b) es de 600 ml. En la Figura 2b, (cartucho I), la primera capa es ureasa, la segunda capa es fosfato de zirconio (pH = 6,5, volumen = 200 ml), la tercera capa es óxido de zirconio en forma de carbonato (pH = 9,48, volumen = 100 ml), la cuarta capa es fosfato de zirconio (pH = 6,5, volumen = 400 ml) y la quinta capa es óxido de zirconio en forma de hidroxilo (pH = 7,38, volumen = 30 ml), la última capa es carbón. La tercera capa de óxido de zirconio (pH alto) se utiliza no sólo para adsorber los cationes, sino también para elevar el pH de la resina de fosfato de zirconio. Los contraiones utilizados en esta resina podrían ser bicarbonato, carbonato o hidroxilo. Esta capa adsorbe calcio, magnesio, reduciendo así el tamaño de la capa de fosfato de zirconio ya que se utiliza solamente para adsorber amoníaco. El fosfato es adsorbido también en esta capa junto con los otros cationes. La quinta capa es óxido de zirconio (pH = 7,38) y se utiliza para adsorber fosfato y algo de sodio. Pero si no existe lixiviación del fosfato de la resina de fosfato de zirconio, esta capa no será necesaria. La última capa es carbón, la cual, una vez más, puede colocarse en cualquier lugar.

Las Figuras 14a, 14b y 14c representan los perfiles de pH, bicarbonato y sodio durante todo el período de terapia. La Tabla 5 resume los perfiles de pH, bicarbonato y sodio. El pH en la bolsa de 15 litros del paciente va de 7,49 a 6,9. Se elimina el sodio del paciente (bolsa de 15 litros), se eliminan aproximadamente 57 mEq. Las resinas son diseñadas para eliminar inicialmente el sodio durante aproximadamente 20 minutos o poco más o menos, y luego el cartucho añade lentamente de nuevo el sodio. Se observa una tendencia similar en el caso del bicarbonato, se añaden también aproximadamente 22,5 mEq de bicarbonato de nuevo a la bolsa de 15 litros del paciente. En este experimento, tal como se muestra en la Figura 14d, se procesan 4,94 g de nitrógeno ureico (10,6 g de urea) lo que produce 353 mmol/l de amoníaco y 176 mmol de bicarbonato. En el Cartucho Redy nm se añaden 124 mEq de sodio, pero en nuestro cartucho de la presente invención sólo se añaden 5 mEq de sodio de nuevo en la circulación. En el cartucho de la presente invención, la ganancia neta de bicarbonato era de aproximadamente 59 mEq. Pero en el cartucho de la prueba, se eliminó completamente el bicarbonato. El pH en el bucle de 15 litros del paciente bajó a 6,15 y se eliminó todo el bicarbonato.

La Figura 12c muestra el cartucho II utilizado en la instalación experimental descrita en la Figura 10. La cantidad de fosfato de zirconio se redujo a 450 ml. Las capas 2 y 4 eran óxido de zirconio en forma de carbonato y bicarbonato a un pH de 10,52 y 7,33. La Tabla 6 resume los resultados de esta prueba. En esta prueba, el pH del óxido de zirconio en la capa 2 era más alto, de modo que tiene mejor capacidad para los cationes. Se eliminaron alrededor de 975 mEq de sodio de la bolsa de 15 litros del paciente y se eliminaron 15 mEq de bicarbonato. Hubo una eliminación neta de 62 mEq de sodio. Se añaden 5 mEq de bicarbonato en la corriente. El perfil del bicarbonato puede mejorar en esta prueba. Aquí, hemos reducido también la cantidad de fosfato de zirconio para eliminar la misma cantidad de urea.

Las Figuras 15a, 15b y 15c muestran los perfiles de pH, bicarbonato y sodio durante todo el período de terapia. La Figura 15d muestra la conversión de urea. En este experimento, se utilizó un pH más alto de la resina de bicarbonato y también la resina de fosfato de zirconio fue sólo de 450 ml.

Tabla 5 Resumen de la Prueba del Cartucho

T (min)		Cartucho		Bolsa 4 l	Ganancia/ Pérdida en Bolsa 4 l (mEq)	Bolsa de 15 l		Ganancia/ Pérdida Bolsa 15 l (mEq)
		IN	OUT			IN	OUT	
0	pH	-	-	7,147	-	7,546	-	-
480	pH	6,153	6,3	6,17	-	6,14	-	6,156
0	Sodio (mEq/l)	-	-	-	-	132,4	-	-
480	Sodio (mEq/l)	1373	1663	141,7	812	135,3	1393	43,5
0	Bicarbonato (mEq/l)	-	-	23,2	-	23,1	-	-
480	Bicarbonato (mEq/l)	-	-	-	-	10	-	-

Tabla 6 Resumen del Cartucho I

T (min)		Cartucho		Bolsa 4 l	Ganancia/ Pérdida en Bolsa 4 l (mEq)	Bolsa de 15 l		Ganancia/ Pérdida Bolsa 15 l (mEq)
		IN	OUT			IN	OUT	
0	pH	-	-	6,99	-	7,49	-	-
480	pH	6,9	7,09	7,06	-	6,9	6,997	-
0	Sodio (mEq/l)	-	-	124,4	-	137	-	-
480	Sodio (mEq)	135,4	142,6	139,9	62	133,2	137,2	57
0	Bicarbonato (mEq/l)	-	-	22	-	23,4	-	-
480	Bicarbonato (mEq/l)	28,4	31,8	31,1	36,4	24,9	26,4	22,5

Tabla 7 Resumen del Cartucho II

T (min)		Cartucho		Bolsa 4 l	Ganancia/ Pérdida en Bolsa 4 l (mEq)	Bolsa de 15 l		Ganancia/ Pérdida Bolsa 15 l (mEq)
		IN	OUT			IN	OUT	
0	pH	-	-	7,08	-	7,42	-	-
480	pH	7,106	7,235	7,2	-	7,036	7,122	-
0	Sodio (mEq/l)	-	-	126	-	136,60	-	-
480	Sodio (mEq)	132,6	139,9	1353	37,2	130,1	133,7	99
0	Bicarbonato (mEq/l)	-	-	22	-	23,5	-	-
480	Bicarbonato (mEq/l)	26,2	2,8	26,9	19,6	22,5	24	-15

- 5 Se debe entender que varios cambios y modificaciones a las realizaciones actualmente preferentes descritas aquí serán evidentes para los especialistas en la técnica. Dichos cambios y modificaciones se pueden realizar sin apartarse del alcance de la presente invención y sin reducir sus ventajas previstas. Se pretende por tanto que dichos cambios y modificaciones estén protegidos por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (32) para eliminar las toxinas urémicas en un procedimiento de diálisis que comprende:
5 un cuerpo (40) con una entrada (42) y una salida (44) y que define un interior, incluyendo el interior una capa que comprende ureasa, una capa que comprende óxido de zirconio, una capa que comprende fosfato de zirconio y una capa que comprende carbón; y
el dispositivo (32) así construido y dispuesto para que un fluido que entra en el dispositivo (32) entre en contacto con la capa de fosfato de zirconio al entrar en el dispositivo antes de entrar en contacto con la capa de ureasa y antes de entrar en contacto con la capa de óxido de zirconio.
- 10 2. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, caracterizado porque el óxido de zirconio ha sido modificado para eliminar el ión nitrato.
3. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, caracterizado porque el óxido de zirconio se encuentra en forma de hidroxilo.
4. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de carbón está localizada en yuxtaposición con la salida (44).
- 15 5. Dispositivo (32) según la reivindicación 4, caracterizado porque el fluido circula por una capa de óxido de zirconio antes de entrar en la capa de carbón.
6. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, caracterizado porque el fosfato de zirconio tiene un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 8.
- 20 7. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, caracterizado porque el óxido de zirconio tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 13.
8. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, que incluye dos capas separadas de fosfato de zirconio.
9. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, que incluye dos capas separadas de óxido de zirconio.
10. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, que incluye un cabezal abierto (48, 50) en cada uno de los extremos de entrada y salida del dispositivo (32).
- 25 11. Dispositivo (32) según la reivindicación 1, que incluye una abertura (54) para descargar un gas a la atmósfera localizado en el extremo de salida.

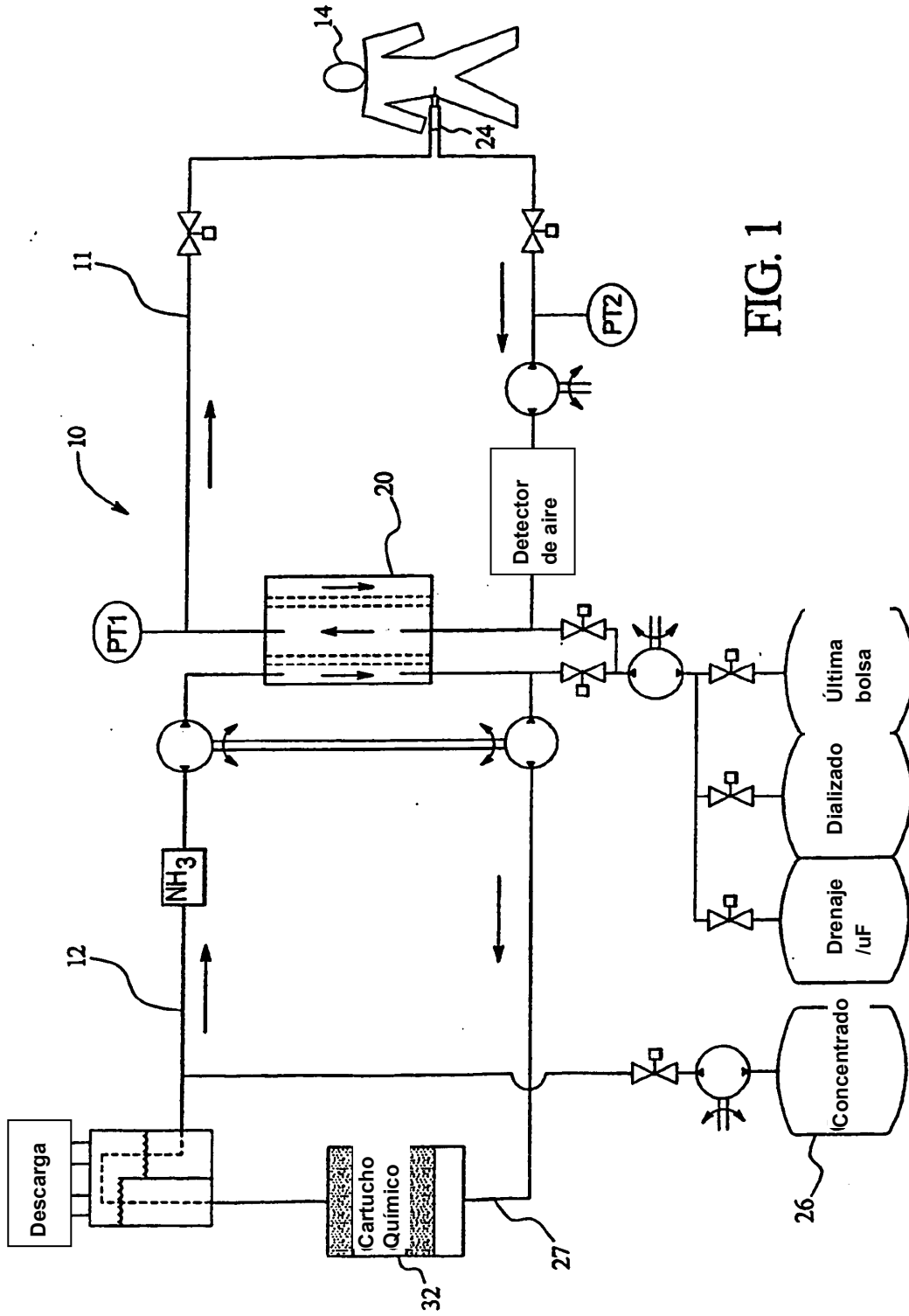


FIG. 1

FIG. 2

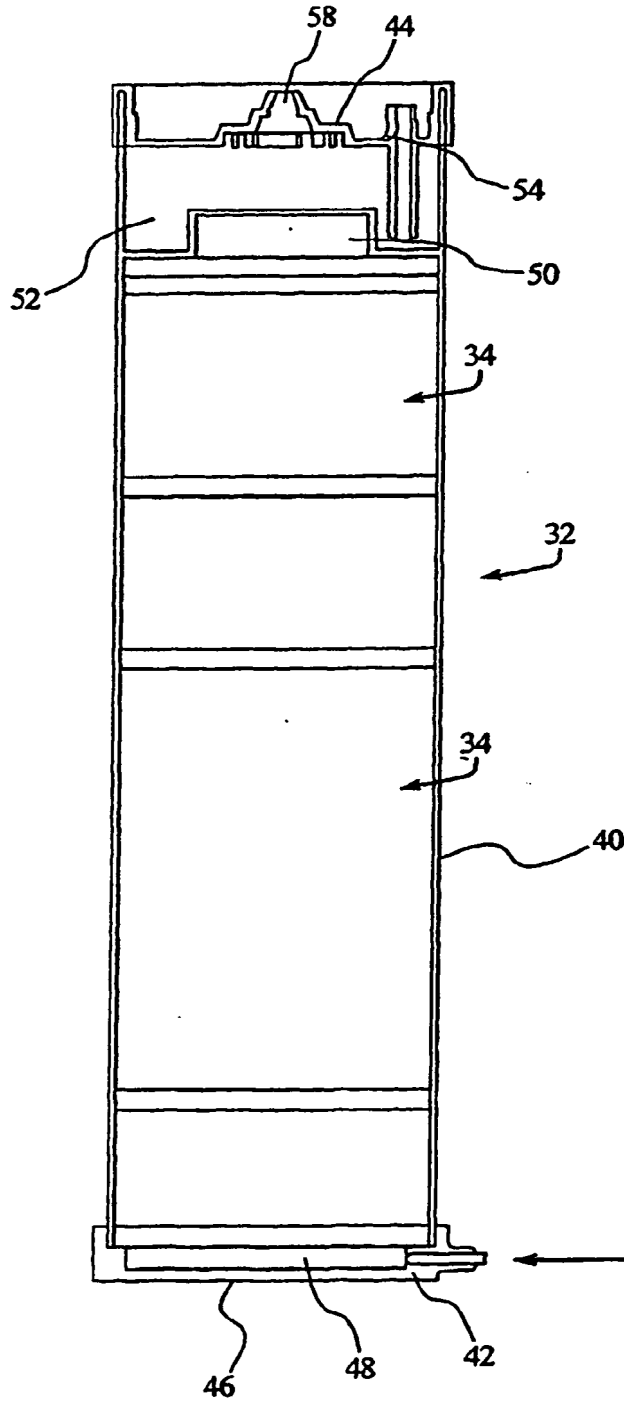


FIG. 3

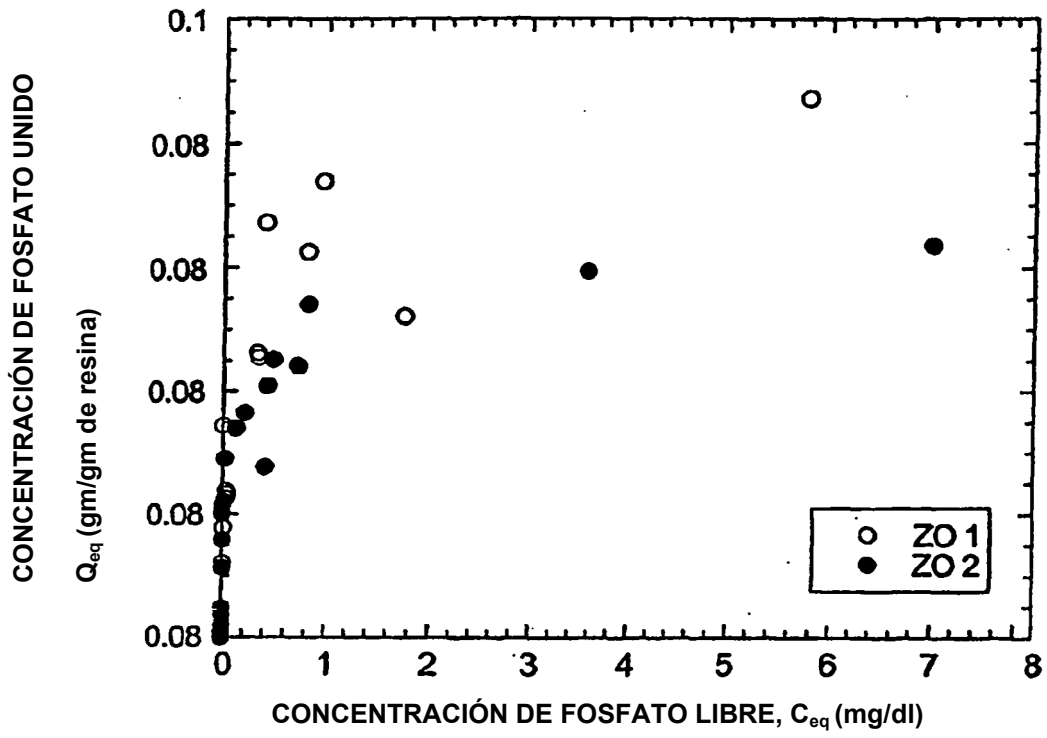


FIG. 4

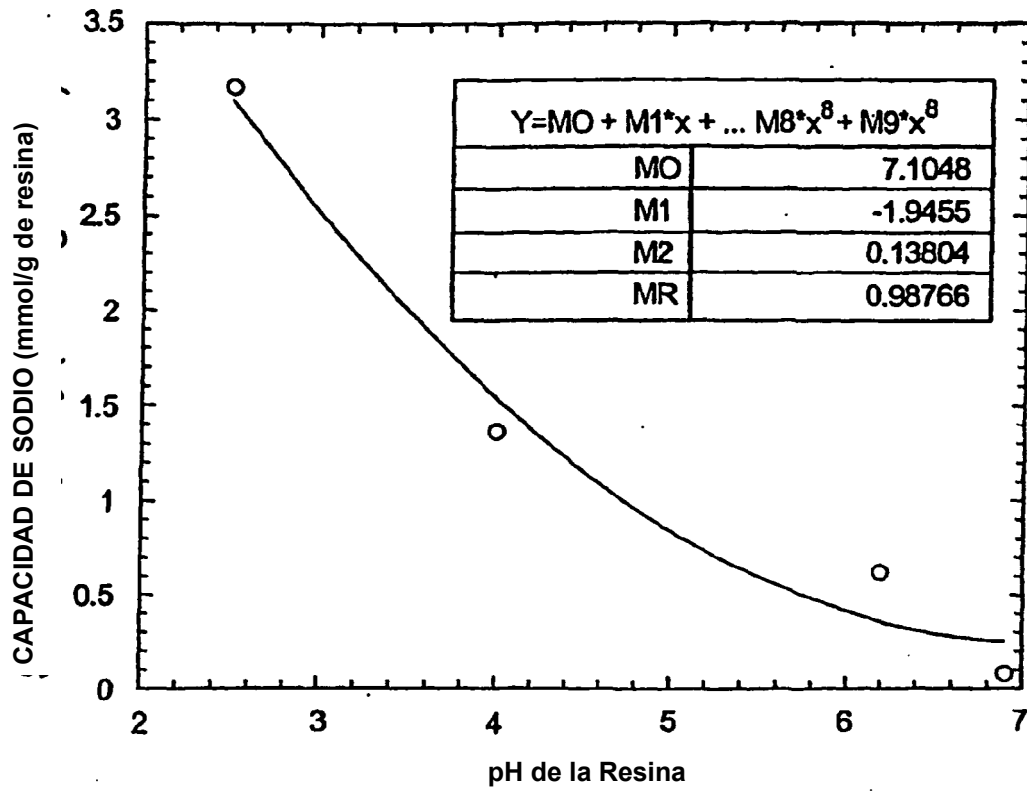


FIG. 5

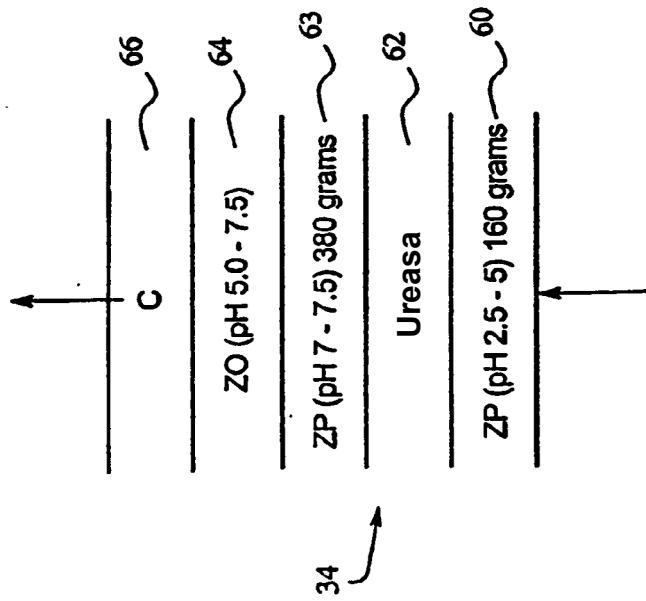


FIG. 6

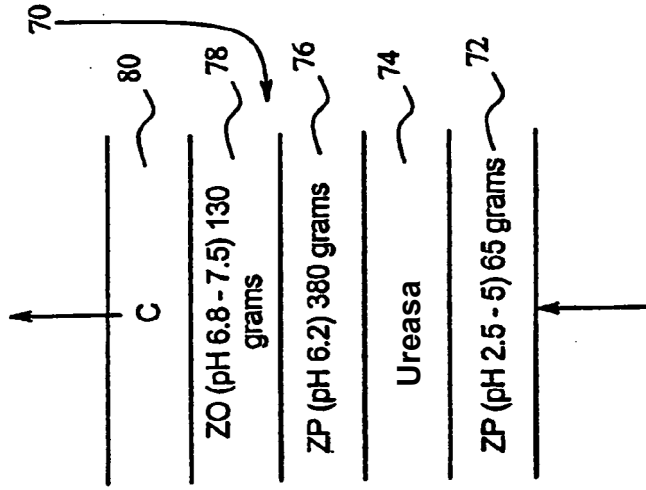


FIG. 7

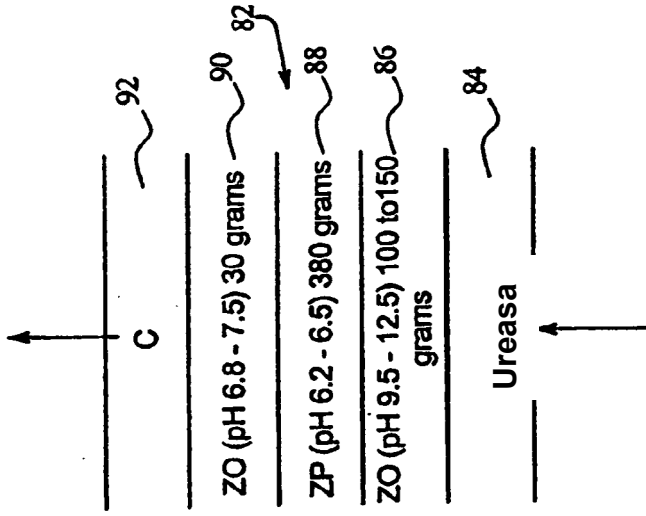


FIG. 8

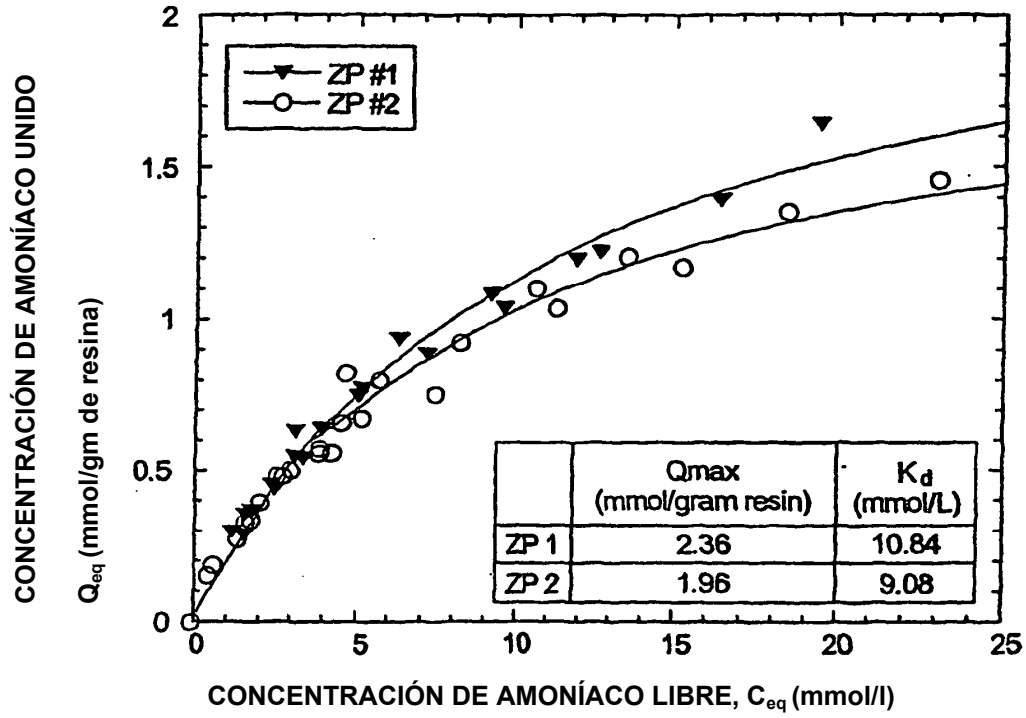


FIG. 9

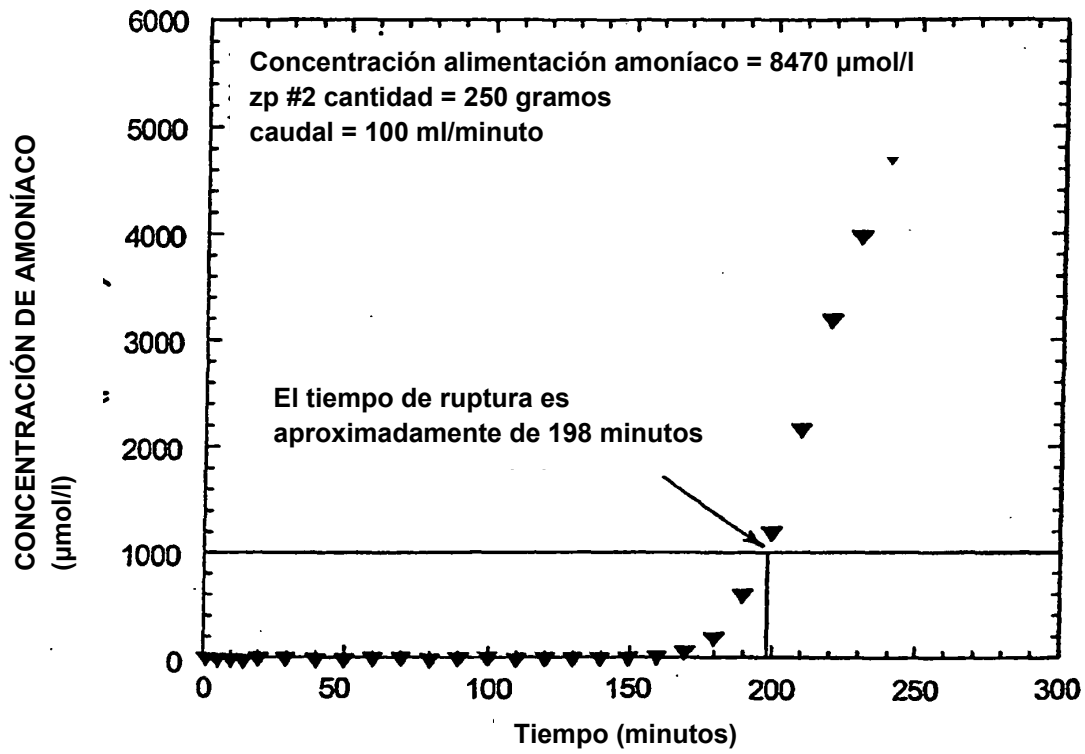


FIG. 10

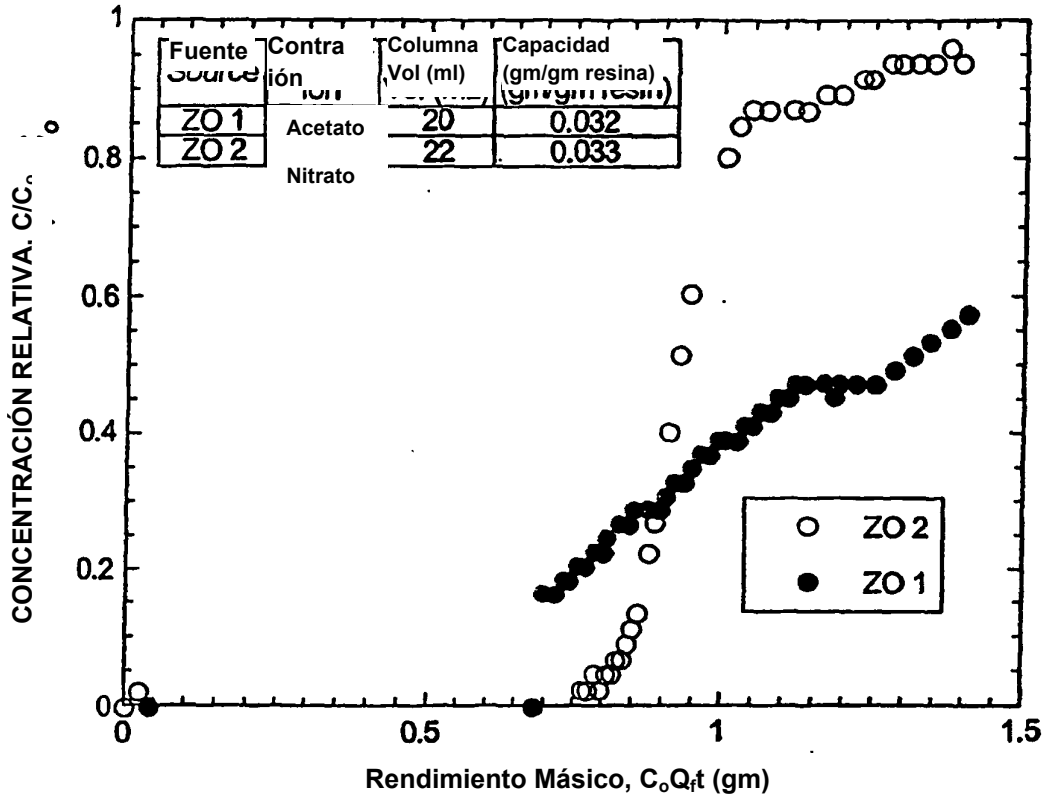


FIG. 11

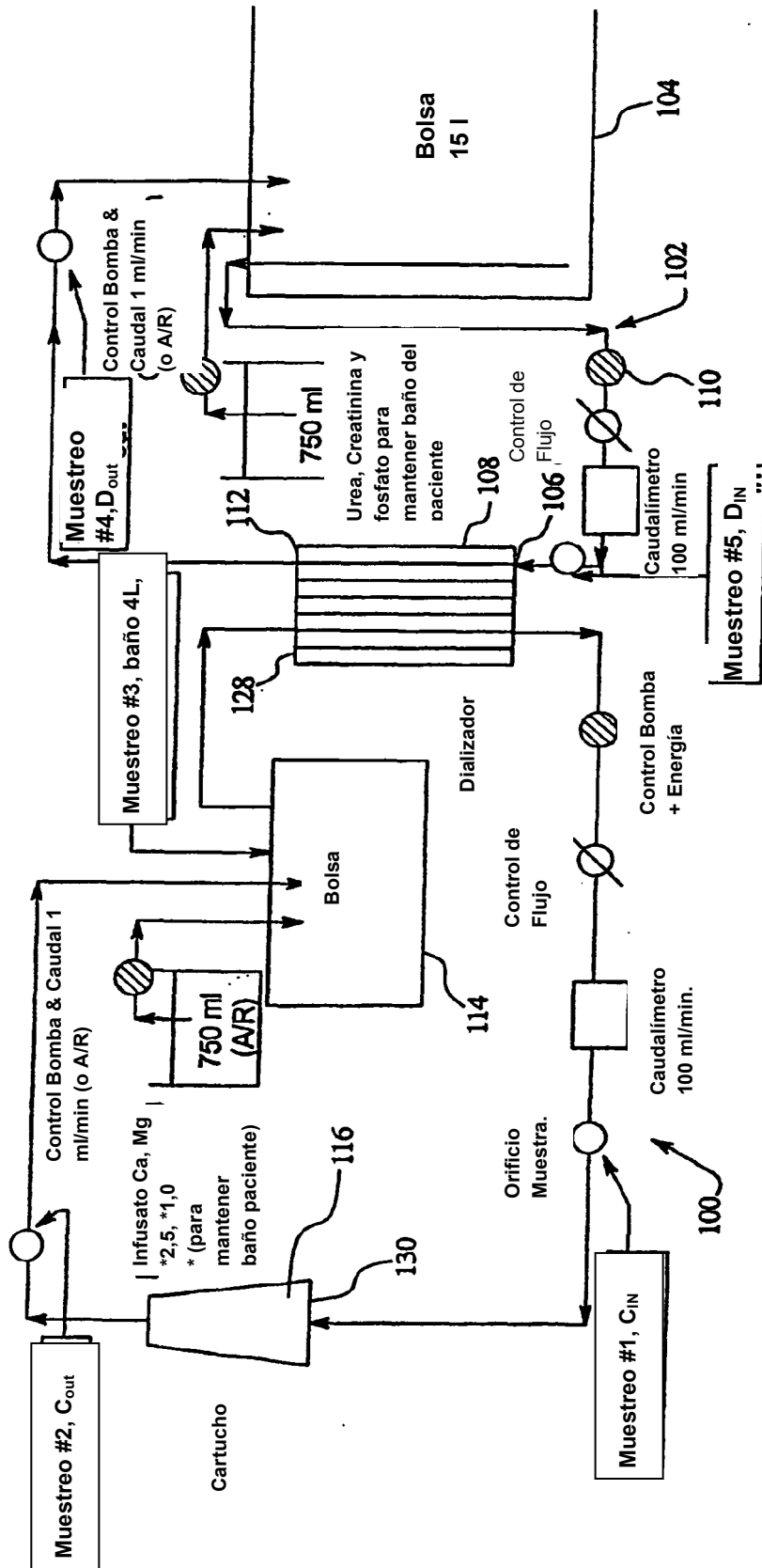


FIG. 12A

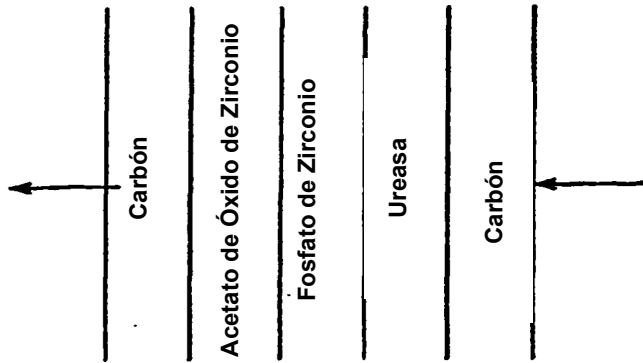


FIG. 12B

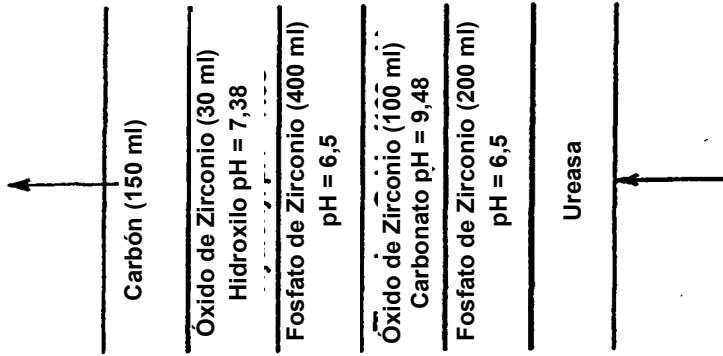


FIG. 12C

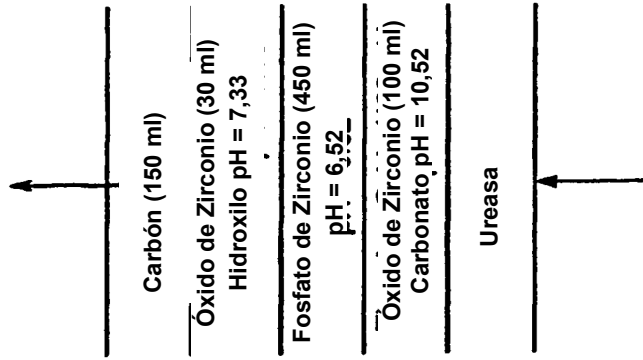


FIG. 13A

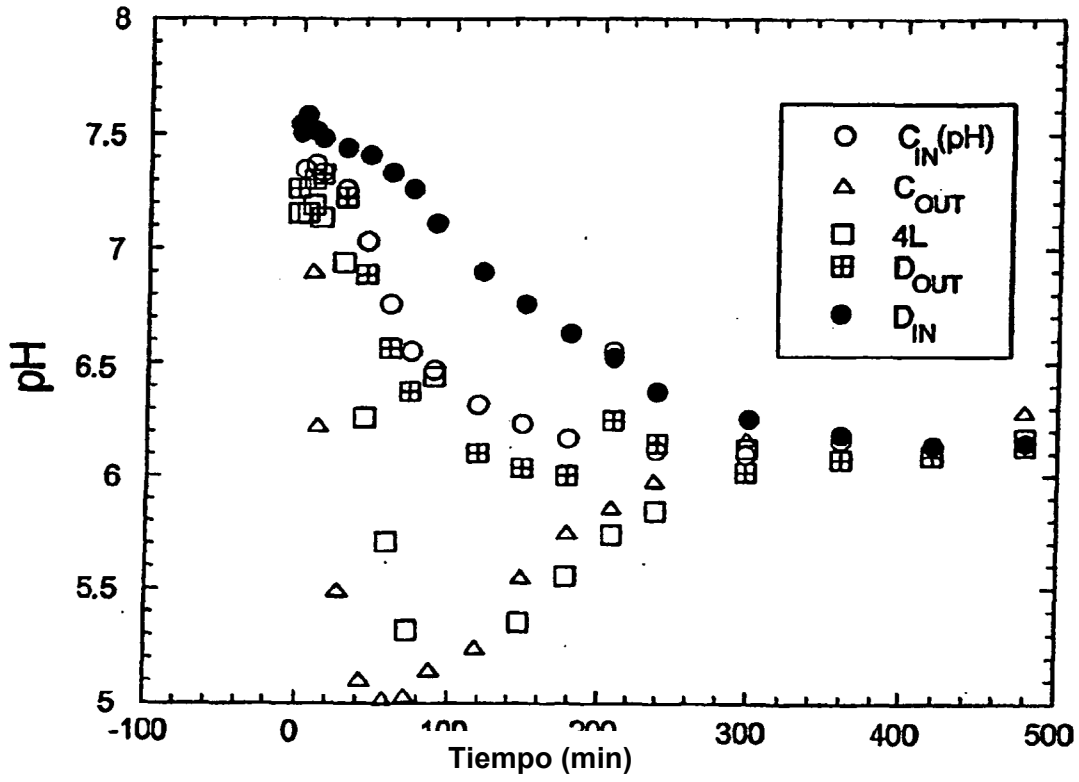


FIG. 13B

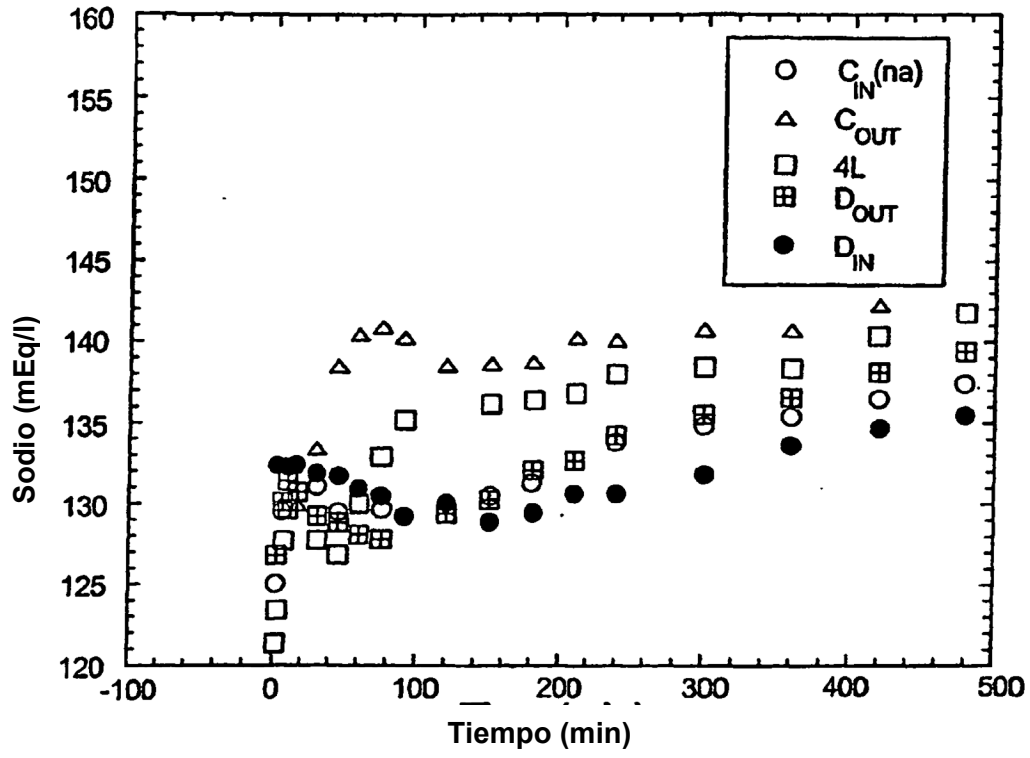


FIG. 13C

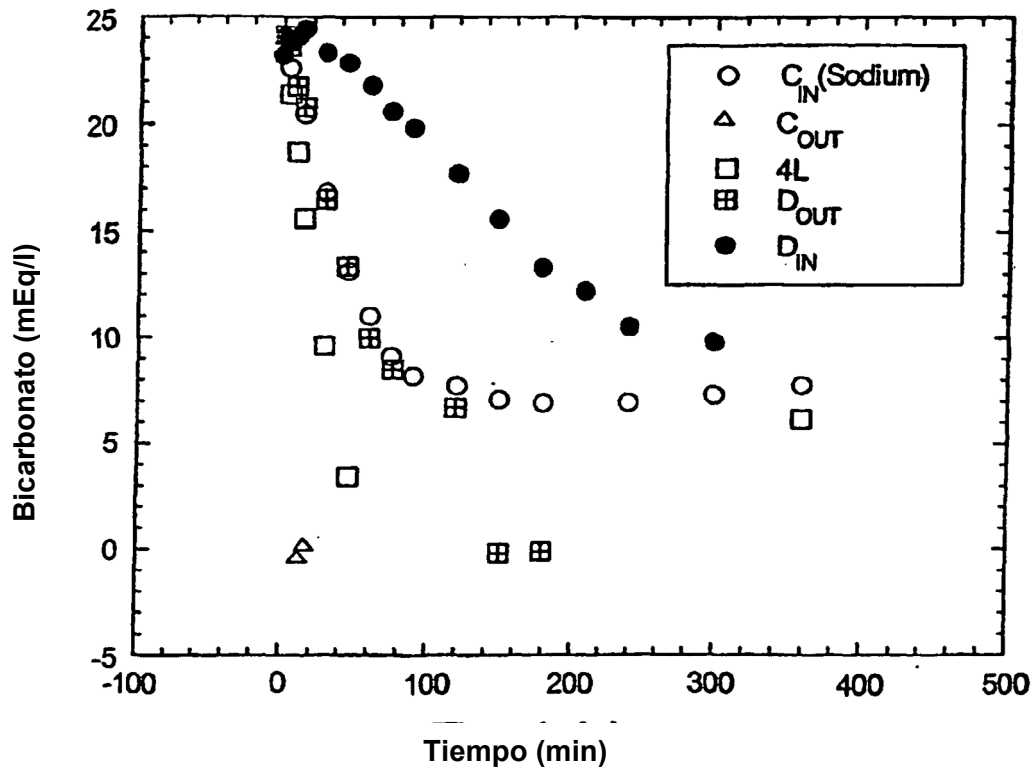


FIG. 14A

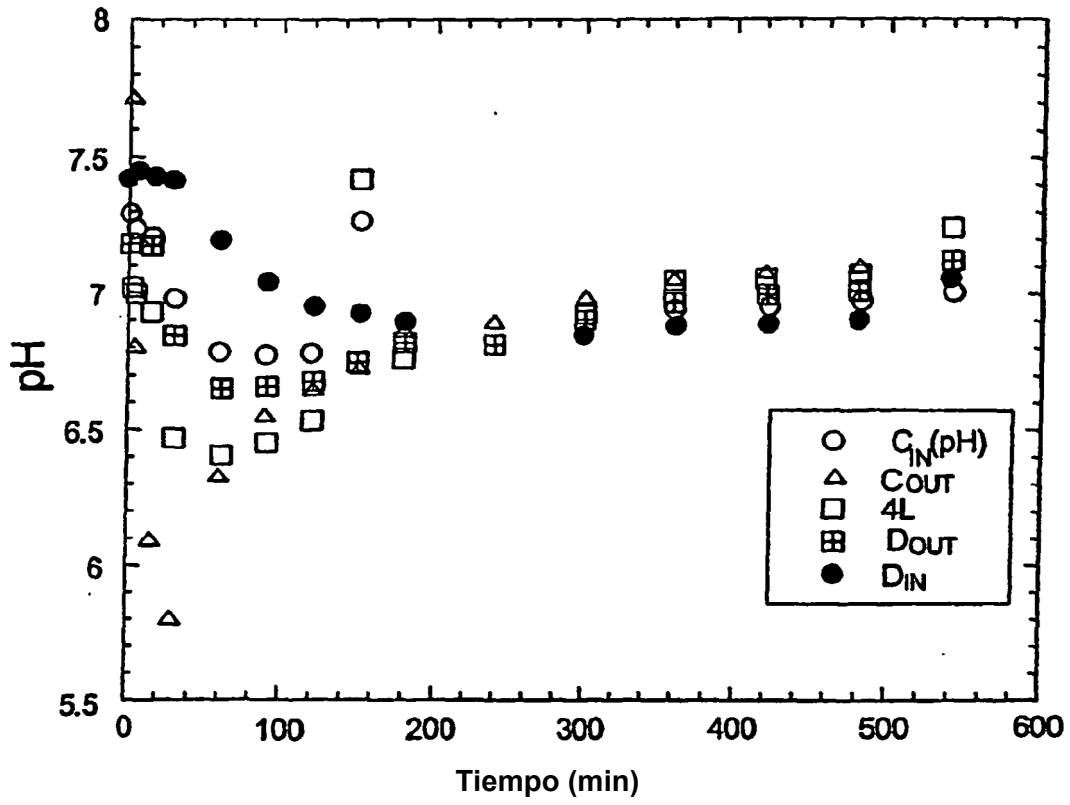


FIG. 14B

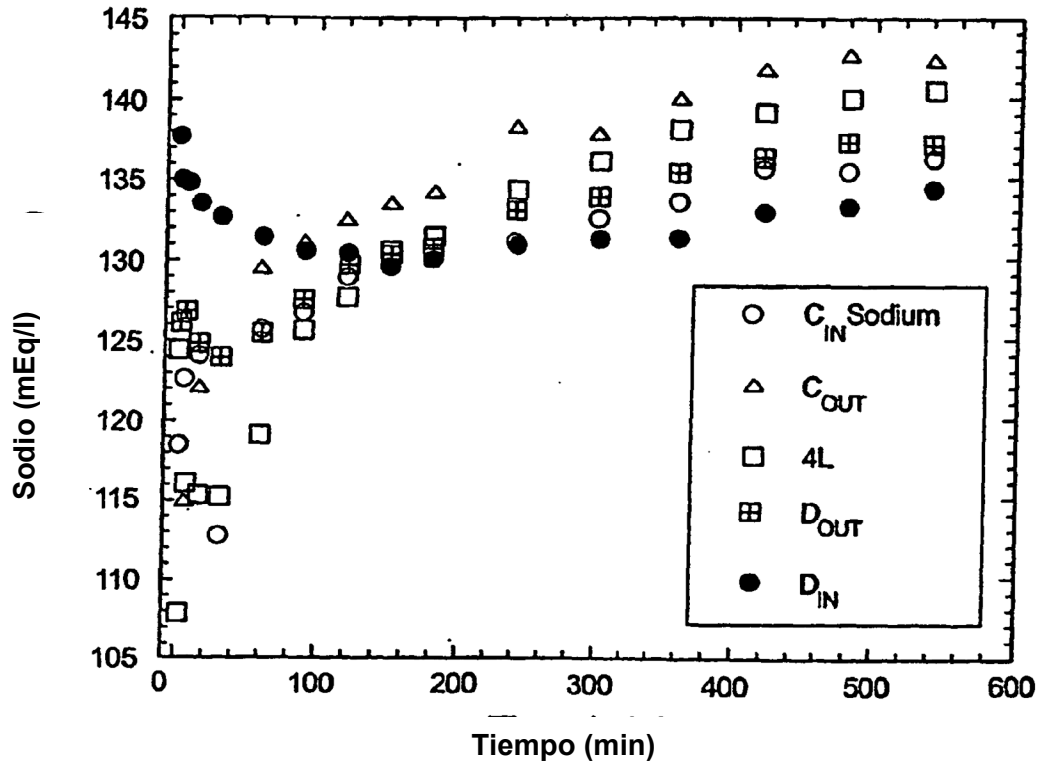


FIG. 14C

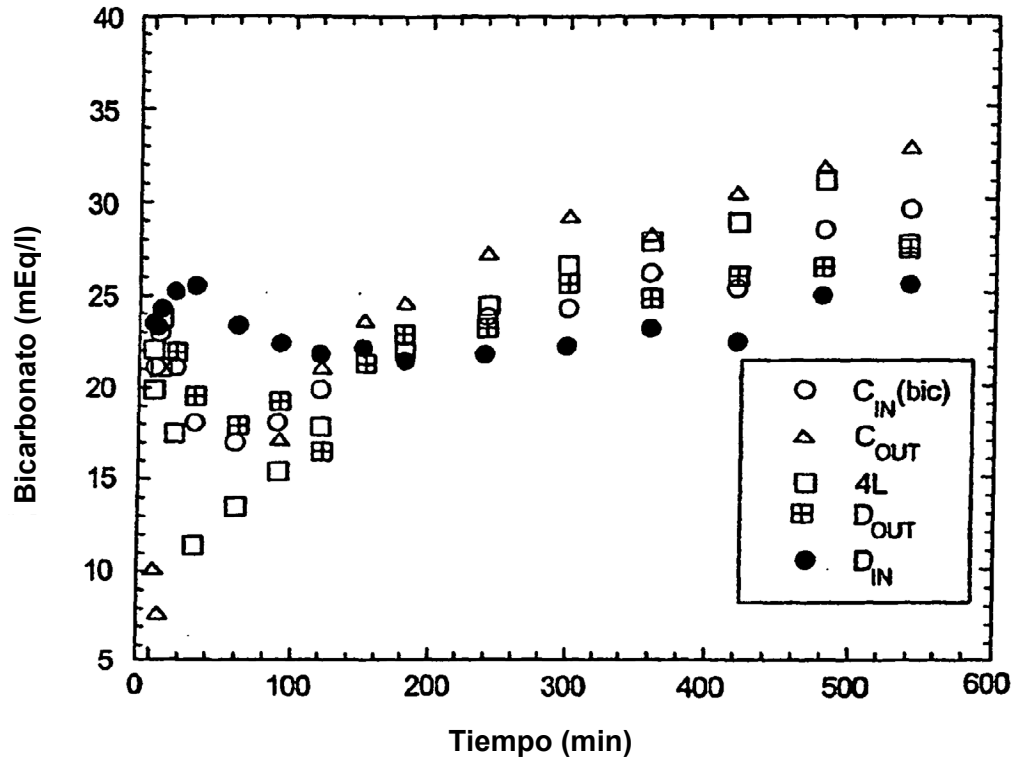


FIG. 14D

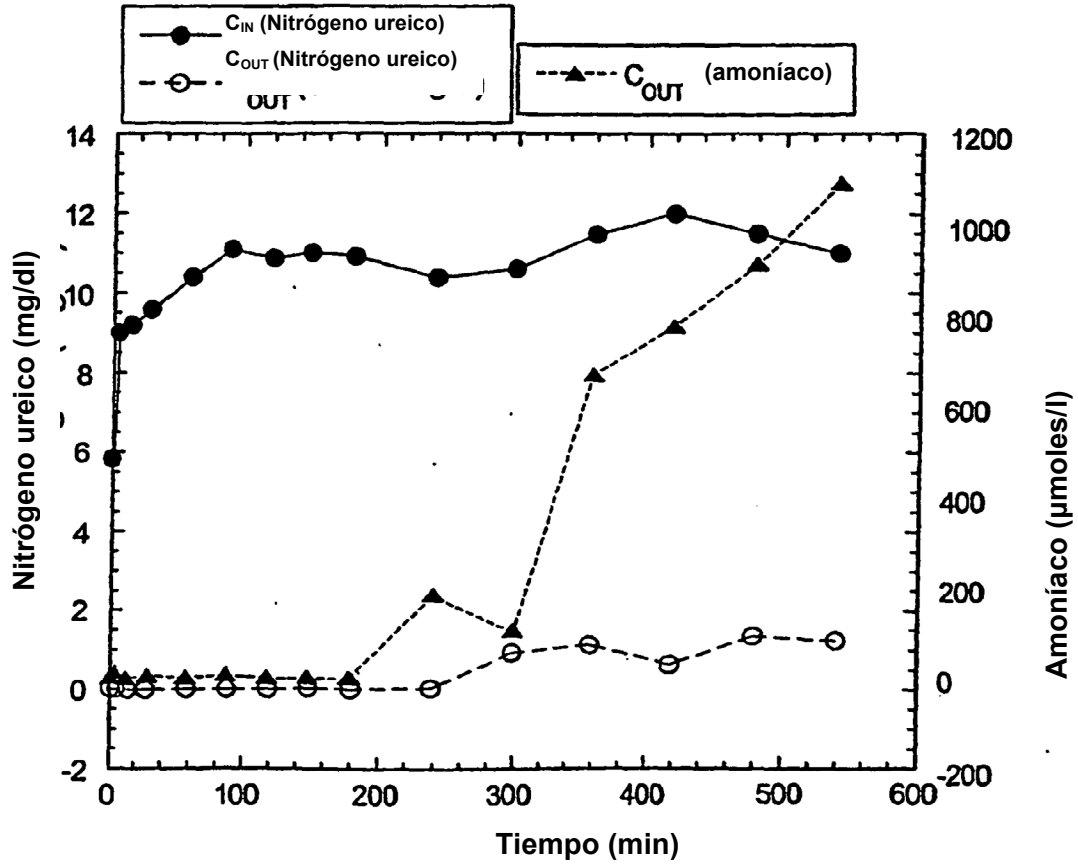


FIG. 15A

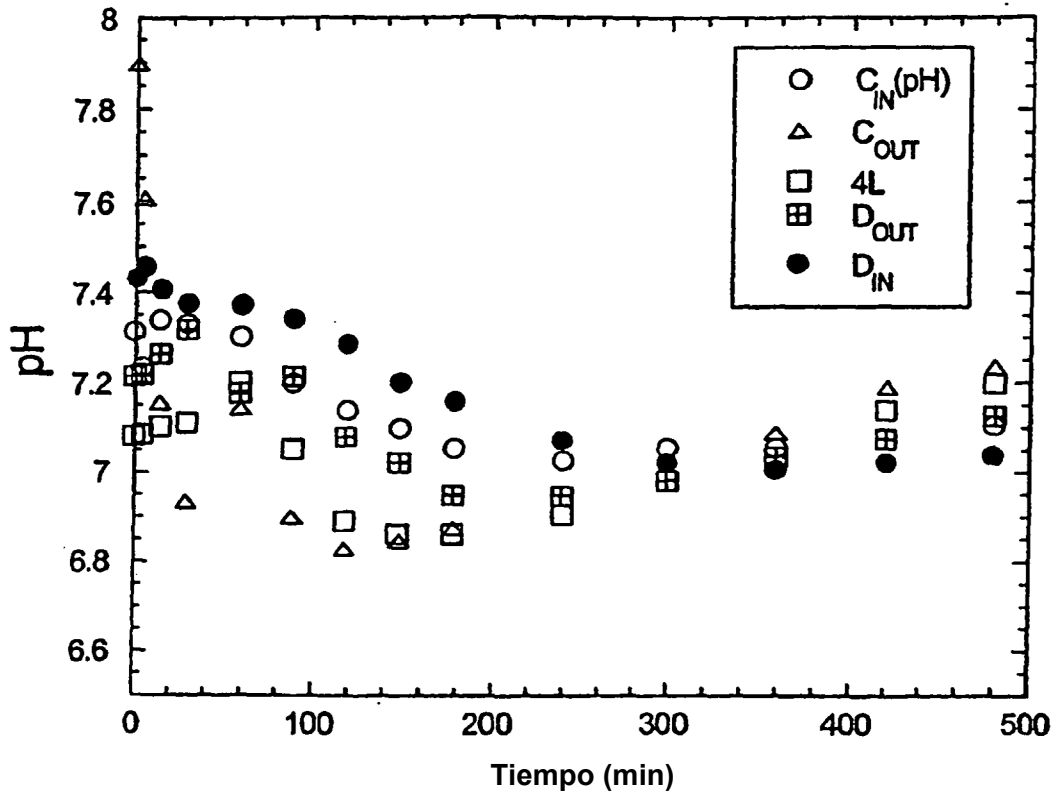


FIG. 15B

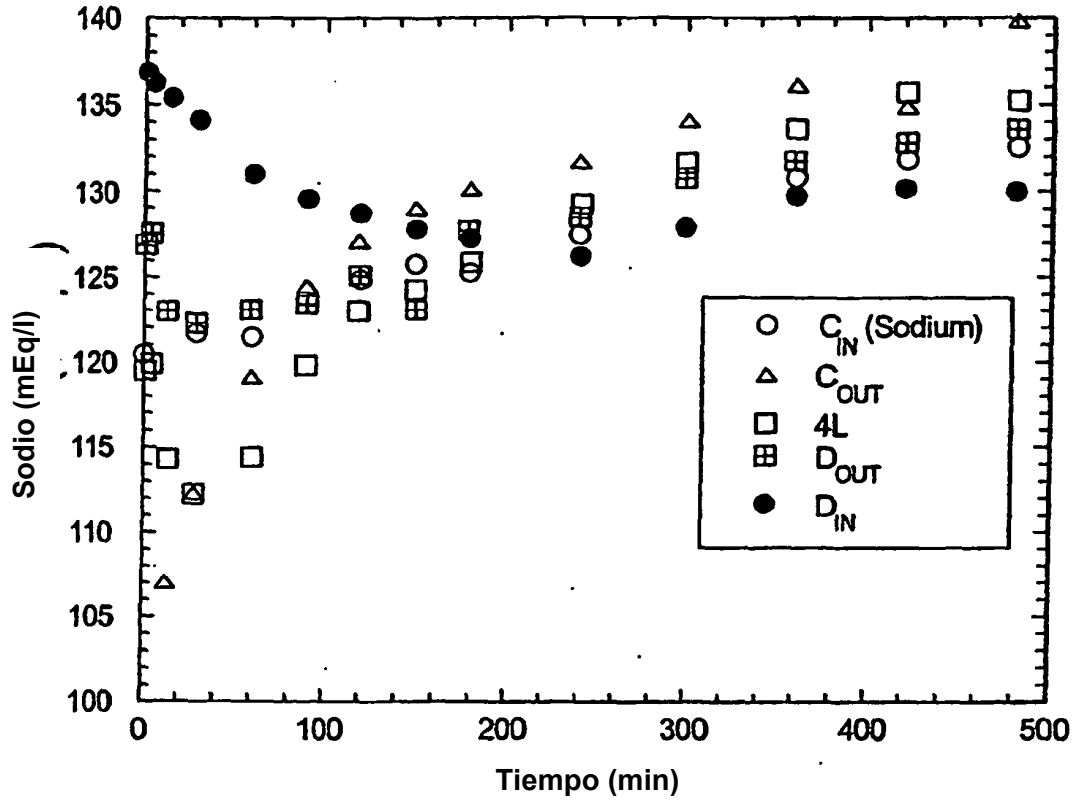


FIG. 15C

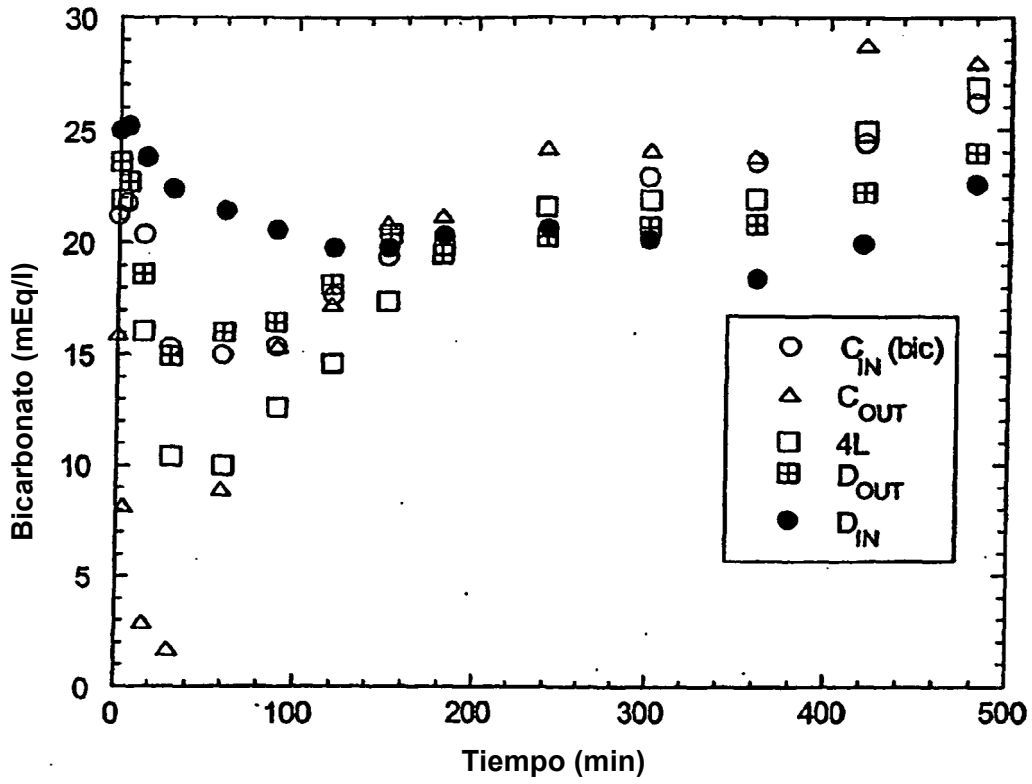


FIG. 15D

