

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 295**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2008 E 08827688 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2178582**

54 Título: **Sistema de diálisis renal artificial**

30 Prioridad:

23.08.2007 US 895075

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

05.12.2014

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE HOLDINGS, INC.
(100.0%)
920 WINTER STREET
WALTHAM, MA 02451, US**

72 Inventor/es:

**CURTIN, CONOR;
LIPPS, BENJAMIN J.;
OFSTHUN, NORMA J.;
SANDFORD, HAROLD F.;
STENNETT, AMANDA y
UPDYKE, DAVID**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 524 295 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

Sistema de diálisis renal artificial

Antecedentes de la invención

5 La disfunción o insuficiencia renal y, en particular, la enfermedad renal en etapa terminal, determina que el organismo pierda su capacidad para eliminar agua y minerales y excretar metabolitos perjudiciales, mantener el equilibrio ácido-base y controlar las concentraciones de electrolitos y minerales dentro de límites fisiológicos. En los tejidos del organismo se acumulan metabolitos tóxicos de desecho urémico que incluyen urea, creatinina y ácido úrico, lo que puede dar como resultado la muerte del individuo si no se sustituye la función de filtración renal.

10 De manera habitual, se usa la diálisis para sustituir la función renal, eliminando estas toxinas de desecho y el exceso de agua. En un tipo de tratamiento de diálisis – la hemodiálisis – un dispositivo de hemodiálisis filtra de forma externa las toxinas desde la sangre del paciente. Después de ser extraída del paciente, la sangre atraviesa un dializador separado por una membrana semipermeable de un volumen elevado de dializado suministrado externamente. Los desechos y toxinas se retiran por diálisis de la sangre a través de la membrana semipermeable hacia el dializado que, a continuación, se elimina. El tratamiento de hemodiálisis tiene típicamente una duración de varias horas y se debe llevar a cabo bajo supervisión médica tres a cuatro veces a la semana, requisitos que reducen de manera importante la autonomía y la calidad de vida del paciente. Asimismo, puesto que la hemodiálisis se realiza de forma periódica y no continua, el estado clínico y la situación general del paciente tienden a ser malos, tanto antes (cuando los niveles de toxinas son altos) como inmediatamente después (cuando se produce el desequilibrio de los electrolitos) de la hemodiálisis, con la consecuencia de que el paciente experimenta síntomas que van desde náuseas y vómitos hasta edema.

15 La diálisis peritoneal es otro tipo de tratamiento de diálisis que se utiliza para sustituir la función renal, en el que se infunde una solución de diálisis estéril y libre de pirógenos en la cavidad peritoneal del paciente. La membrana peritoneal actúa como dializador natural y los metabolitos tóxicos de desecho urémico y diversos iones difunden desde el torrente circulatorio del paciente a través de la membrana hacia una solución de diálisis a través de un gradiente osmótico. Se retira la solución de diálisis, que se elimina, y se sustituye por solución nueva de diálisis de manera semicontinua o continua. Aunque no todos los sistemas de diálisis peritoneal requieren supervisión médica en un centro de tratamiento, el drenaje, la eliminación y la sustitución de grandes volúmenes de solución que se necesitan para la diálisis peritoneal siguen siendo incómodos, difíciles de manejar y tienen un costo elevado.

20 Para abordar este problema, se han diseñado dispositivos que reconstituyen el dializado usado de la hemodiálisis y/o de la diálisis peritoneal en lugar de eliminarlo. La solución se puede regenerar en una máquina mediante el uso de un dispositivo que elimina la urea de dicha solución. Por ejemplo, el Sistema de Adsorción original Redy® (REcirculating DYalysis) (Blumenkrantz et al., *Artif. Organs* 3(3):230-236, 1978) consiste en un cartucho de adsorbentes que tiene cinco capas a través de las cuales circula la solución de dializado que contiene los metabolitos de desecho urémico para su regeneración. El dializado gastado fluye a través de una capa de purificación que elimina los metales pesados (es decir, cobre y plomo) y los oxidantes (es decir, cloro y cloramina), una capa de óxido de aluminio que contiene ureasa unida a parte del óxido de aluminio, que degrada la urea en el dializado para dar carbonato de amonio, una capa de fosfato de circonio que adsorbe los iones de amonio producidos por la degradación de la urea, junto con otros cationes (es decir, potasio, magnesio y calcio), una capa de óxido de circonio hidratado que fija fosfato y otros aniones (es decir, fluoruro y sulfato) en intercambio con acetato, y una capa de carbón activado que adsorbe otros compuestos orgánicos (es decir, creatinina y ácido úrico).

25 Típicamente, las resinas de intercambio iónico que se usan en dispositivos tales como el Sistema de Adsorción Redy® adsorben no sólo los productos de degradación de la urea, sino también iones esenciales tales como calcio y magnesio que han difundido hacia la solución de diálisis peritoneal. A continuación, estos iones se deben restituir rápidamente al paciente; sin embargo, no existe en la actualidad ningún mecanismo sencillo o cómodo para hacerlo. Además, aunque se puede regenerar el dializado de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal, hasta la fecha no se ha diseñado ningún dispositivo que pueda funcionar de forma continua, elimine eficazmente los metabolitos de desecho urémico y que sea lo suficientemente pequeño y/o pese lo suficientemente poco para que un paciente pueda utilizarlo de forma verdaderamente cómoda.

30 Los dispositivos de diálisis peritoneal se pueden diseñar para ser usados por un paciente afectado por una enfermedad renal. Es deseable que los dispositivos de diálisis peritoneal de este tipo pesen poco y sean de reducido tamaño, proporcionando sin embargo la funcionalidad y los beneficios terapéuticos esperados. Toda reducción de tamaño y peso del dispositivo de diálisis peritoneal posible puede contribuir a que el dispositivo sea más fácil de usar y menos incómodo. Los dispositivos más pequeños y ligeros pueden mejorar de manera sustancial la calidad de vida del paciente que utilice un dispositivo posible de diálisis peritoneal.

35 Existe la necesidad de un sistema de diálisis que sea seguro y eficaz y que mejore de manera significativa la calidad de vida del paciente, en comparación con los sistemas y métodos actuales. Se requiere un sistema de diálisis que funcione de forma suficientemente regular, de modo que el paciente no se sienta incómodo durante períodos prolongados de tiempo, que no demande excesivo tiempo del paciente, supervisión médica, exija volúmenes de

5 dializado tan grandes que el paciente deba mantenerse prácticamente inmóvil y que no elimine iones y minerales
 esenciales del paciente que luego deban ser sustituidos de forma externa. Asimismo, sería conveniente que el
 sistema fuera lo suficientemente seguro para que el paciente pueda utilizarlo de forma continua y llevar a cabo sus
 actividades normales sin grandes problemas; es decir, un sistema que no implique la filtración extracorpórea de
 10 sangre (por ejemplo, hemodiálisis), dado que es fácil que se produzca un mal funcionamiento o la desconexión
 dentro del sistema circulatorio, lo que da como resultado una rápida pérdida de sangre y la muerte del paciente.
 Adicionalmente, sería conveniente para todos los aspectos del sistema ponible que sea pequeño y de poco peso. De
 esta forma, sería muy beneficioso un sistema de diálisis que realmente permitiera que el paciente desarrolle su
 actividad de forma independiente. Además, sería beneficioso un dispositivo de diálisis peritoneal capaz de
 15 reconstituir la solución de diálisis sin retirar al mismo tiempo iones esenciales para el paciente.

El documento US5944684 se considera como la técnica anterior más similar y describe un dispositivo de diálisis
 peritoneal que incluye un cartucho que tiene una capa de fosfato de cinc para retirar el amoníaco, calcio, magnesio,
 potasio y otros cationes.

Compendio de la invención

15 En consecuencia, la presente invención ofrece un sistema de diálisis según la reivindicación 1 o según la
 reivindicación 4. Las reivindicaciones dependientes exponen determinadas realizaciones preferidas de la presente
 invención.

20 La presente descripción ofrece un sistema de diálisis que puede ser usado cómodamente por un paciente de
 manera continua, 24 horas al día, 7 días a la semana, como alternativa a los tratamientos convencionales de
 hemodiálisis o diálisis peritoneal. El sistema de diálisis incluye un dispositivo de diálisis peritoneal ponible que
 produce la recirculación de la solución de diálisis peritoneal, la cual se regenera utilizando un cartucho sustituible
 que minimiza la pérdida de cationes del paciente. El sistema de diálisis incluye también un dispositivo implantable de
 25 eliminación de líquidos que retira líquidos del organismo del paciente al hacer circular la sangre del paciente a través
 del dispositivo implantado para eliminar líquidos. El tratamiento de diálisis puede ser continuo o semicontinuo. El
 dispositivo de retirada de líquidos puede estar dirigido principalmente a eliminar líquidos del organismo del paciente,
 reduciendo así la carga sobre el dispositivo de diálisis peritoneal ponible, así como el peso y tamaño requeridos del
 mismo.

30 Por lo tanto, la descripción se refiere a un sistema de diálisis que puede incluir un dispositivo de diálisis peritoneal
 ponible y un dispositivo implantable de retirada de líquidos. En una realización, el dispositivo de diálisis peritoneal
 ponible incluye un circuito cerrado de un sistema de líquidos que hace circular un volumen de la solución de diálisis
 peritoneal para la infusión y la salida de la cavidad peritoneal del paciente, eliminando de este modo los metabolitos
 de desecho urémico que han difundido hacia la solución de diálisis peritoneal. El sistema cerrado de líquidos puede
 hacer circular la solución de diálisis peritoneal desde el paciente, a través del dispositivo de diálisis peritoneal
 35 ponible y hacerlo retornar al paciente. Unido al circuito del sistema de líquidos del dispositivo de diálisis peritoneal
 ponible hay: al menos una bomba para la infusión de la solución de diálisis peritoneal en la cavidad peritoneal del
 paciente y la retirada de la solución de diálisis peritoneal que contiene metabolitos de desecho urémico fuera de la
 cavidad peritoneal y hacia el circuito del sistema de líquidos; un filtro para retirar las partículas y los residuos de la
 solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico; y un dispositivo de retirada de urea
 40 para regenerar la solución de diálisis peritoneal. Igualmente, el filtro puede eliminar la contaminación bacteriana de
 la solución de diálisis peritoneal regenerada.

En otra realización, el dispositivo de retirada de urea del dispositivo de diálisis peritoneal ponible del sistema de
 diálisis incluye, adicionalmente, un cartucho sustituible. En una realización, el cartucho sustituible puede incluir: una
 45 capa de purificación para retirar metales pesados, oxidantes y otros metabolitos de desecho urémico desde la
 solución de diálisis peritoneal; una capa de retirada de urea que rechaza los iones de calcio y magnesio; y una capa
 de intercambio iónico para retirar el fosfato y el sulfato de la solución de diálisis peritoneal. La capa de intercambio
 iónico puede incluir un elemento polímero que fija fosfato o un adsorbente inorgánico.

La capa de retirada de urea puede incluir una composición que repele los cationes, pero que permite el paso de la
 urea a través de la misma. De esta forma, se elimina la urea del paciente, pero se retienen en el paciente iones
 50 esenciales tales como calcio y magnesio y se impide que otros cationes tales como sodio y potasio se acumulen en
 el cartucho sustituible, ampliando así la duración del cartucho. En una realización, la composición que rechaza los
 cationes está formada por fibras huecas compuestas por una membrana de nanofiltración selectiva para iones, en
 donde las fibras huecas contienen una capa de material que rechaza los cationes, una membrana de intercambio
 iónico o una encapsulación que rodea los componentes de retirada de la urea, en donde la encapsulación está
 55 compuesta por un material que rechaza los cationes. El material de rechazo de iones que comprende la composición
 que rechaza los cationes o el elemento de encapsulación pueden ser materiales que rechazan los cationes por
 repulsión electrostática, hidrofobicidad, exclusión de tamaño, partición o una combinación de los anteriores.

Además de una composición que rechaza los cationes, en una realización, la capa de retirada de urea está formada
 también por una composición que elimina la urea de la solución de diálisis peritoneal. En una realización, la capa de
 retirada de urea comprende una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida que adsorbe la urea, junto con

una resina básica. En otra realización, la capa de retirada de urea está formada además por una enzima que degrada la urea y al menos un adsorbente de intercambio iónico que adsorbe los productos de degradación de la urea. En una realización, la enzima que degrada la urea es ureasa y, en otra realización, la ureasa está unida a perlas de resina o a la pared de fibras huecas o sólidas.

5 En otra realización, el dispositivo de diálisis peritoneal ponible del sistema de diálisis puede incluir un microprocesador en comunicación con los componentes del circuito del sistema de líquidos. El microprocesador puede controlar las velocidades de flujo de la bomba, la programación y las secuencias de los componentes del dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Asimismo, el microprocesador puede estar diseñado para ser controlado también desde el exterior. El sistema de diálisis puede incluir, adicionalmente, sensores para monitorizar la
10 velocidad de retirada de líquido de un paciente.

En todavía otra realización, el dispositivo de diálisis peritoneal ponible puede incluir un recipiente de mezcla unido al circuito del sistema de líquidos para volver a mezclar la solución de diálisis peritoneal regenerada con un agente osmótico adicional, si es necesario, para obtener los flujos osmóticos peritoneales requeridos.

15 En un aspecto del sistema de diálisis, el dispositivo de diálisis peritoneal ponible puede estar adaptado para la retirada de metabolitos de desecho urémico del paciente. En otro aspecto del sistema de diálisis, el dispositivo de retirada de líquidos puede estar adaptado para la retirada de líquidos del paciente.

La presente invención se refiere también a un sistema de diálisis integrado que puede incluir un dispositivo de diálisis peritoneal ponible y un dispositivo implantable de retirada de líquidos. En un aspecto del sistema de diálisis integrado, el dispositivo de diálisis peritoneal ponible puede estar adaptado principalmente para la retirada de
20 metabolitos de desecho urémico del paciente. En otro aspecto del sistema de diálisis, el dispositivo implantable de retirada de líquidos puede estar adaptado principalmente para la retirada de líquidos del paciente. En una realización, el sistema de diálisis integrado puede incluir, además, sensores para monitorizar la velocidad de eliminación de líquidos de un paciente.

25 En otra realización, el dispositivo implantable de retirada de líquidos del sistema de diálisis integrado comprende: un primer cabezal; un segundo cabezal; y un filtro que incluye una pluralidad de membranas de fibra hueca. El filtro puede estar en comunicación fluida con el primer cabezal y el segundo cabezal, en donde el primer cabezal, el segundo cabezal y el filtro están adaptados para definir una vía de flujo que proporciona un flujo sustancialmente uniforme de sangre a través de cada una de las membranas de fibra hueca. En una realización, el primer cabezal tiene múltiples salidas y el segundo cabezal tiene múltiples entradas, y la vía de flujo incluye una o múltiples
30 regiones de cuello próximas a cada una de la o las múltiples salidas y la o las múltiples entradas.

En todavía otra realización, el primer y segundo cabezales son miembros alargados. El primer cabezal, el segundo cabezal y el filtro también pueden ser sustancialmente coplanarios. En otra realización, el filtro es sustancialmente permeable al agua y sustancialmente impermeable a las células y proteínas sanguíneas. El primer cabezal, el segundo cabezal y el filtro pueden tener también un grosor menor que aproximadamente 10 mm.

35 En una realización, el sistema de diálisis integrado puede incluir un primer injerto para conectar el sistema vascular del paciente al primer cabezal; un segundo injerto para conectar el segundo cabezal al sistema vascular del paciente; una carcasa adaptada para recoger el líquido que pasa a través del filtro; y un conducto de drenaje conectado a la carcasa.

40 La invención se refiere también a métodos para la retirada de metabolitos de desecho urémico y líquido de un paciente, utilizando un dispositivo de diálisis peritoneal ponible y un dispositivo implantable de retirada de líquidos. Un ejemplo de método puede incluir: proporcionar un volumen de solución de diálisis peritoneal; bombear la solución de diálisis peritoneal hacia la cavidad peritoneal del paciente a través de un puerto de acceso, permitiendo que los metabolitos de desecho urémico del paciente difundan a través de la membrana peritoneal hacia la solución de diálisis peritoneal; bombear la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico fuera
45 del paciente y hacia el dispositivo; filtrar las partículas y residuos de la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico; regenerar la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico; devolver la solución de diálisis peritoneal regenerada a la cavidad peritoneal del paciente; y eliminar líquidos del paciente con un dispositivo de retirada de líquidos. Preferiblemente, el dispositivo de retirada de líquidos está implantado en el paciente.

50 En una realización, un ejemplo de método incluye regenerar la solución de diálisis peritoneal usando un cartucho sustituible que tiene una capa de retirada de urea que rechaza los iones de calcio y magnesio. En otra realización, el ejemplo de método incluye controlar las velocidades de flujo de la bomba, la programación y las secuencias de los componentes del dispositivo mediante el uso de un microprocesador.

55 A diferencia de los sistemas de diálisis disponibles hasta la fecha, el sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento proporciona un sistema de diálisis que puede permitir que el paciente conserve un estilo de vida activo y relativamente normal. El sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento permite que un dispositivo de diálisis peritoneal ponible esté dirigido a retirar sustancial o únicamente toxinas de la sangre del paciente. El líquido peritoneal se puede limpiar y reutilizar de manera continua. Es posible reducir

sustancialmente o eliminar la necesidad de un recipiente de drenaje y su vaciado. Además, se puede reducir la cantidad de líquido de diálisis peritoneal que se debe incorporar en el dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Como consecuencia de todo lo anterior, el dispositivo de diálisis peritoneal ponible puede disminuir su tamaño y peso y, por lo tanto, puede ser más cómodo y menos molesto de usar. El sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento mejora de manera destacada el bienestar general y la calidad de vida del paciente, liberando al paciente de sistemas de diálisis engorrosos, que exigen mucho tiempo y/o que requieren supervisión médica para su funcionamiento.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es una representación esquemática que ilustra el circuito del sistema de líquidos de un sistema de diálisis peritoneal ponible según la invención.

Fig. 2 es una representación esquemática que ilustra un circuito modificado del sistema de líquidos del sistema de diálisis peritoneal ponible según la invención.

Fig. 3 es un dibujo que ilustra un cartucho sustituible de un sistema de diálisis peritoneal ponible según la invención.

Fig. 4 es un dibujo que ilustra un dispositivo de fibra hueca en la capa de retirada de la urea de un cartucho sustituible que contiene un adsorbente de intercambio catiónico fuertemente ácido y una resina básica.

Fig. 5 es un dibujo que ilustra una fibra hueca en un cartucho sustituible que tiene un recubrimiento que repele los cationes.

Fig. 6 es un dibujo que ilustra un dispositivo de fibra hueca en un cartucho sustituible que contiene ureasa para degradar la urea y un adsorbente para adsorber el amonio que se produce por la degradación de la urea.

Fig. 7 es una tabla que indica las especificaciones para un circuito de sistema de líquidos, incluido un cartucho sustituible, del sistema de diálisis peritoneal ponible.

Fig. 8 es una vista esquemática de una realización de un cabezal y de las vías de flujo a través del cabezal.

Figs. 9-12 son una serie de vistas de una realización de un cabezal y de las vías de flujo a través del cabezal.

Figs. 13 y 14 son vistas de la vía de flujo de un dispositivo de retirada de líquidos completo, que ilustra la estricción de la vía de flujo.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en general a un sistema de diálisis renal artificial que incluye un dispositivo o sistema de diálisis peritoneal ponible que retira los metabolitos de desecho urémico de un paciente afecto de un trastorno asociado con la acumulación de toxinas urémicas (por ejemplo, insuficiencia renal crónica), y un dispositivo implantable de retirada de líquidos que elimina líquidos de la sangre del paciente y, preferiblemente, conduce el líquido a la vejiga, de manera que pueda ser eliminado mediante la micción natural. El sistema se puede usar para tratar un trastorno tal como una enfermedad renal que incluye, por ejemplo, enfermedad renal precoz, disfunción renal o insuficiencia renal (por ejemplo, enfermedad renal en etapa terminal). Tal como se usa en este documento, la expresión "metabolitos de desecho urémico" hace referencia a compuestos tales como los que contienen nitrógeno, producidos por el organismo como productos de desecho, e incluye compuestos tales como urea, ácido úrico, creatinina y microglobulina- β_2 así como otros materiales (véase Vanholder R. et al., *Kidney International* 63:1934-1943, 2003). La insuficiencia o disfunción renal provoca toxicidad urémica que se produce cuando las concentraciones de metabolitos de desecho urémico en un paciente son elevadas en comparación con los niveles de toxinas en individuos con función renal normal.

De esta forma, la presente invención se refiere a un sistema de diálisis renal artificial que incluye un dispositivo de diálisis peritoneal ponible que, a diferencia de los sistemas y dispositivos anteriores, puede tener un tamaño lo suficientemente pequeño para ser ponible, sin representar una carga importante para el paciente, durante 24 horas al día, 7 días a la semana. La diálisis peritoneal se puede llevar a cabo de manera continua o semicontinua, dado que el dispositivo de diálisis peritoneal ponible contiene un cartucho sustituible que regenera la solución de diálisis peritoneal que, seguidamente, se hace recircular en el dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Se prevé que el dispositivo de diálisis peritoneal ponible tenga un tamaño relativamente pequeño, por ejemplo 500 a 1.000 centímetros cúbicos (cc) de volumen total. El sistema de diálisis renal artificial incluye también un dispositivo implantable de retirada de líquidos que elimina el exceso de líquido de la sangre del paciente y, preferiblemente, conduce el líquido a la vejiga del paciente para su eliminación por micción natural. El dispositivo de retirada de líquidos puede estar dirigido principalmente a la retirada de líquidos del organismo del paciente, reduciendo la carga sobre el dispositivo de diálisis ponible, así como el tamaño y peso requeridos. La inclusión del dispositivo de retirada de líquidos en el sistema de diálisis renal artificial puede permitir reducciones adicionales de tamaño del dispositivo de diálisis renal ponible. Alternativamente, los componentes del dispositivo de diálisis peritoneal se pueden ensamblar también como un dispositivo pequeño o portátil de uso doméstico. En este caso, cada componente puede

ser de mayor tamaño o estar fabricado de manera que sea de utilidad como terapia doméstica (por ejemplo, sistemas NxStage® o Allient®).

Dispositivo de Diálisis Peritoneal Ponible:

5 El dispositivo de diálisis peritoneal ponible está compuesto por uno o múltiples puertos de acceso acoplados a un componente para proporcionar la entrada a y la salida desde la cavidad peritoneal del paciente, en donde el componente puede incluir tubos plásticos clínicamente apropiados, un catéter de doble luz o dos catéteres de luz única. El sistema de diálisis peritoneal ponible contiene también un volumen de solución de diálisis peritoneal que se infunde al interior de la cavidad peritoneal del paciente, para abandonarla después, de modo que la solución de diálisis peritoneal elimina los metabolitos de desecho urémico que difunden a través de la membrana peritoneal hacia la solución de diálisis peritoneal. Preferiblemente, el sistema de diálisis peritoneal ponible hace recircular continuamente la solución de diálisis peritoneal para lograr el máximo transporte de masa de las toxinas urémicas a través de la membrana peritoneal, si bien para la retirada de líquidos podrían ser convenientes tiempos periódicos de permanencia. Se puede usar cualquier solución de diálisis peritoneal disponible (por ejemplo, Fresenius Medical Care North America) y bien conocida en la técnica. Se puede introducir un volumen de aproximadamente 0,5 a 3 litros de solución de diálisis peritoneal en el sistema de diálisis peritoneal ponible, siendo preferible infundir aproximadamente 2 litros de la solución. La solución de diálisis peritoneal puede comprender igualmente un material que se añade a la solución y que fija las toxinas urémicas unidas a las proteínas del suero. Por ejemplo, se puede agregar albúmina a la solución de diálisis peritoneal en la retirada de estas toxinas fijadas a proteínas.

20 En relación con la Fig. 1, un sistema de diálisis peritoneal ponible 10 está compuesto por un circuito cerrado de sistema de líquidos 12 que hace circular la solución de diálisis peritoneal desde el paciente, a través del puerto de acceso 14, a través de los componentes del circuito de sistema de líquidos 12, a lo largo de la vía de flujo 16, y retorna al paciente. En una realización, hay al menos una bomba unida al circuito del sistema de líquidos para infundir tanto la solución de diálisis peritoneal hacia la cavidad peritoneal del paciente, como para retirar la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico de la cavidad peritoneal y conducirla al circuito del sistema de líquidos 12. Puede haber al menos una de esas bombas en el circuito del sistema de líquidos para contribuir a la circulación de la solución de diálisis peritoneal. Como se muestra en la Fig. 1, la solución de diálisis peritoneal se infunde en el paciente a través de la bomba de entrada 18, y la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico y otros iones que han difundido hacia la solución de diálisis peritoneal a través de la membrana peritoneal se retira del paciente a través de la bomba de salida 20. La o las múltiples bombas pueden ser cualquier bomba pequeña y/o miniatura conocida en la técnica (por ejemplo, Harvard Shuttle Pump). En una realización, la solución de diálisis peritoneal se bombea a través del sistema del circuito de líquidos a una velocidad de aproximadamente 50 a 500 mililitros/minuto (mL/min). En otra realización, la solución de diálisis peritoneal se desplaza a través del sistema con una bomba (por ejemplo, bomba 20) (véase el sistema de diálisis peritoneal ponible 11 en la Fig. 2).

35 Unido también al circuito del sistema de líquidos 12 hay un recipiente de drenaje sustituible 12, que drena el exceso de líquido 24 que se ha agregado a la solución de diálisis peritoneal por ósmosis desde el organismo del paciente. El sistema de diálisis peritoneal ponible 10 puede estar compuesto, además, por una válvula de tres vías 26, unida al circuito del sistema de líquidos 12, que constituye una salida hacia el recipiente de drenaje sustituible 22 y un interruptor 28 de encendido-apagado (entre la válvula de tres vías 26 y el recipiente de drenaje sustituible 22), que regula el drenaje del exceso de líquido 24. El drenaje del exceso de líquido (ultrafiltración) se puede llevar a cabo a una velocidad determinada como adecuada por el experto en la materia y, preferiblemente, a una velocidad de aproximadamente 0,5 a 2 litros por período de 24 horas. El drenaje del exceso de líquido se puede efectuar periódicamente cuando la diálisis es continua, en donde el paciente vacía periódicamente el exceso de líquido del recipiente de drenaje sustituible. Alternativamente, la diálisis se puede llevar a cabo durante un período especificado de tiempo y el drenaje del exceso de líquido se puede producir en un tiempo subsiguiente a la diálisis. Por ejemplo, la diálisis se puede realizar durante 20 horas al día y la ultrafiltración, durante 4 horas al día. De forma alternativa, la diálisis se puede llevar a cabo durante 12 horas al día, en donde la ultrafiltración se produce durante 4 horas del día, dejando la cavidad peritoneal libre de solución de diálisis peritoneal (es decir, "seca") durante 8 horas al día. Se ha informado que el hecho de permitir que la cavidad peritoneal permanezca seca durante varias horas al día puede ampliar la vida funcional de la membrana peritoneal del paciente. De esta forma, en esta y otras realizaciones que tienen períodos de diálisis más cortos (por ejemplo, 2 horas), no se requiere un recipiente de drenaje (véase la Fig. 2).

55 El sistema de diálisis peritoneal ponible 10 puede estar formado también por un filtro 30 unido al circuito del sistema de líquidos 12 que elimina las partículas, residuos y, si se desea, algunas proteínas de la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico. Se pueden usar numerosos filtros del tamaño y corte de peso molecular (MWCO, por sus siglas en inglés) apropiados, que están disponibles en el comercio (por ejemplo, Millipore). El filtro 30 puede estar compuesto por cualquier material de membrana eficaz y, típicamente, estaría fabricado de materiales como celulosa, nailon, fluoruro de polivinilideno, polisulfona, polietersulfona y polipropileno. Preferiblemente, el filtro 30 sería fácilmente sustituible y/o desechable, de manera que podría ser sustituido una vez que estuviera saturado, por ejemplo, con partículas y/o residuos. En una realización de la invención, el diámetro del filtro no es mayor que el del cartucho sustituible, de forma que pueda ser ponible, y tiene un MWCO de aproximadamente 100 kDa.

La solución de diálisis peritoneal que se hace circular continuamente a través del circuito del sistema de líquidos 12 se regenera por medio de un cartucho sustituible 32 unido al circuito del sistema de líquidos. El cartucho sustituible está construido en tres secciones principales: una capa de purificación 34 que retira los metales pesados, oxidantes y otros metabolitos de desecho urémico de la solución de diálisis peritoneal, una capa de retirada de urea 36, que
 5 elimina la urea de la solución, pero rechaza los iones de carga positiva (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio) de manera que los cationes quedan retenidos en la solución, y una capa de intercambio iónico 38 que retira fosfato y sulfato de la solución de diálisis peritoneal (véase también la Fig. 3). Los componentes del cartucho sustituible según la invención son de tamaño reducido en comparación con los dispositivos existentes, al objeto de permitir que el dispositivo sea fácilmente ponible en el cuerpo del paciente. Para ser ponible, es preferible que las
 10 dimensiones del cartucho sustituible sean lo más reducidas posible para que provoque las menores molestias. De forma conveniente, el cartucho y sus componentes se pueden sustituir, de modo que cuando el contenido de las diversas capas está saturado por los agentes particulares que fija y/o elimina cada capa, las capas/secciones del cartucho y/o el propio cartucho en su totalidad puedan ser retirados y fácilmente sustituidos. Adicionalmente, las secciones del dispositivo pueden ser esterilizadas y/o regeneradas para su reutilización.

En consecuencia, en el cartucho sustituible, la solución de diálisis peritoneal fluye en primer lugar a través de la capa de purificación 34, que típicamente está formada por carbón activado. A continuación, la solución fluye a través de la capa de retirada de urea 36, fabricada por componentes que eliminan la urea y una composición que rechaza los cationes. Tal como se usa en este documento, la expresión "componentes que eliminan la urea" hace referencia a componentes del cartucho sustituible que eliminan la urea por adsorción (por ejemplo, mediante una resina de intercambio catiónica fuertemente ácida) o degradación (por ejemplo, mediante una enzima que degrada la urea), y fijando y/o eliminando (por ejemplo, utilizando una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida o adsorbente de intercambio iónico) los productos secundarios de las reacciones de eliminación de la urea. La capa de retirada de urea 36 está compuesta también por una composición capaz de rechazar los cationes que hayan difundido desde el paciente hacia la solución de diálisis peritoneal en la cavidad peritoneal del paciente a través de un gradiente de concentración. La composición que rechaza los cationes puede estar formada por elementos selectivos para los iones que impiden que los cationes sean eliminados de la solución de diálisis peritoneal, y pueden incluir fibras huecas o una membrana (por ejemplo, una membrana plana) fabricada con una membrana de nanofiltración selectiva para iones, fibras huecas o una membrana recubierta con un material que rechaza los iones (por ejemplo, la membrana de intercambio iónico Astrom® Neosepta® AFX) o una encapsulación que rodee los componentes de
 15 eliminación de la urea.
 20
 25
 30

De este modo, en una realización, la capa de retirada de urea está fabricada con una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida (por ejemplo, resina de intercambio catiónico de estireno/ácido divinilbenceno sulfónico) y una resina de intercambio aniónico básica (alcalina) (por ejemplo, resina Dowex 1(OH) o una resina de doble funcionalidad (por ejemplo, Bio-Rad AG 51-X8) para eliminar la urea (véase también la Fig. 4). Como se usa en este
 35 documento, la expresión "resina de doble funcionalidad" se refiere a una resina de intercambio iónico que puede actuar tanto como una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida como a modo de una resina de intercambio aniónico básica (alcalina). Además de la(s) resina(s) fuertemente ácida y básica, la capa de retirada de urea puede estar formada también por fibras huecas 54 hechas de una membrana de nanofiltración selectiva para iones (disponible, por ejemplo, en Amerida, Koch, GE, Hoechst y Dow), o que contiene una capa de un material que rechaza cationes (por ejemplo, acetato de celulosa) que impide la difusión de cationes desde la solución de diálisis peritoneal. De manera alternativa, en otra realización, el componente que rechaza iones puede ser una encapsulación selectiva para iones (por ejemplo, acetato de celulosa) que rodea las resinas fuertemente ácida y básica o la resina de doble funcionalidad, en donde la encapsulación permite el paso de la urea pero repele los cationes. En todavía otra realización, la capa de retirada de urea puede estar formada por una enzima que degrada la urea (por ejemplo, ureasa) y una resina de intercambio iónico (por ejemplo, intercambio catiónico fuertemente ácido) o un adsorbente inorgánico (por ejemplo, fosfato de circonio), en donde la enzima y el adsorbente están encapsulados con un material que rechaza cationes (por ejemplo, acetato de celulosa). En esta realización, la composición que rechaza los cationes también puede estar formada por fibras huecas compuestas por un material selectivo para iones o fibras huecas que contienen una capa de material que rechaza iones. El material que recubre las fibras huecas o que rodea los componentes de retirada de urea tendrá muy probablemente una carga positiva o será relativamente impermeable a las moléculas polares, haciendo que rechace los cationes.
 40
 45
 50

Para completar la regeneración de la solución de diálisis peritoneal, la solución fluye seguidamente a través de una capa de intercambio de iones 38, que retira el fosfato y sulfato de la solución de diálisis peritoneal. La capa de intercambio de iones puede estar compuesta por un fijador polímero de fosfato (por ejemplo, Renagel®) o un adsorbente de intercambio de iones (por ejemplo, óxido de circonio hidratado). El cartucho sustituible del sistema de diálisis peritoneal ponible elimina preferiblemente fosfato del paciente a una velocidad de aproximadamente 8 a 12 mililitros/minuto (mL/min) y retira urea del paciente a una velocidad de aproximadamente 10 a 30 mL/min. Para la retirada de 20 g de urea en 24 horas, la urea se eliminaría a una velocidad de 10 a 15 mL/min, en tanto que la retirada de 20 g de urea en 12 horas requeriría una velocidad de eliminación de urea de 20 a 30 mL/min. La eliminación de sulfato del paciente se lleva a cabo preferiblemente a una velocidad de aproximadamente 50 miliequivalentes (mEq) y, de manera similar, los iones de hidrógeno se retiran a una velocidad de aproximadamente 60 a 70 mEq en un período de 24 horas. La regeneración de la solución de diálisis peritoneal en el cartucho sustituible, que se hace recircular en el sistema de diálisis peritoneal ponible, permite utilizar un pequeño volumen de
 55
 60

la solución en el sistema, de manera que éste sea suficientemente ligero y compacto como para ser usado cómodamente por un paciente.

- 5 El sistema de diálisis peritoneal ponible 10 puede estar compuesto además por un recipiente de mezcla 42 unido al circuito del sistema de líquidos 12, de modo que se puede agregar un agente osmótico (por ejemplo, glucosa, polímero de glucosa, aminoácidos) en las cantidades necesarias para mantener el flujo osmótico inducido correcto en el peritoneo. Por lo tanto, el sistema de diálisis peritoneal ponible puede estar compuesto además por una válvula de tres vías 40, asociada al circuito del sistema de líquidos 12, que sirve como salida del recipiente de mezcla 42; un interruptor de encendido-apagado de flujo 44. Situado entre la válvula de tres vías 40 y el recipiente de mezcla 42, que regula el flujo de la solución de diálisis peritoneal regenerada hacia el interior del recipiente; y una bomba de flujo 46, entre el interruptor de encendido-apagado 44 y el recipiente de mezcla 42 que contiene una solución que comprende un agente osmótico, en donde la bomba sirve para infundir el agente osmótico desde el recipiente de mezcla con la solución de diálisis peritoneal regenerada. En una realización, el agente osmótico es glucosa, que se agrega para alcanzar o mantener una concentración de hasta aproximadamente 4,25%. Adicionalmente, el sistema de diálisis peritoneal ponible puede contener una válvula de tres vías 48 que conecta el flujo de la solución de diálisis peritoneal remezclada y regenerada con un punto inicial de cebado del circuito del sistema de líquidos, en donde una fuente externa (no se muestra) de solución de diálisis peritoneal se puede conectar para llenar o rellenar inicialmente el sistema 10. Sin embargo, no se requieren los componentes del recipiente de mezcla y en realizaciones en las que el período de diálisis es breve y/o semicontinuo, se puede obviar el recipiente de mezcla (véase la Fig. 2).
- 10
- 15
- 20 Asimismo, se puede unir al circuito del sistema de líquidos 12 del sistema de diálisis ponible un filtro 50, capaz de eliminar la contaminación bacteriana de la solución de diálisis peritoneal regenerada. Los filtros que retiran y/o eliminan bacterias son conocidos en la técnica y están disponibles en el comercio (por ejemplo, JMC, A-M Systems, Millipore y Direct Med., Inc.). El filtro puede estar formado por cualquier material (por ejemplo, celulosa, polietersulfona, nailon, poliéster o poliestireno) adecuado para excluir y/o secuestrar bacterias de la solución, basándose en las propiedades de tamaño y/o propiedades químicas o biológicas de las bacterias, y sólo requiere tener la forma y tamaño correctos para adaptarse de manera apropiada al sistema de diálisis peritoneal ponible. De esta forma, se prevé que el diámetro del filtro no sea mayor que el del cartucho sustituible y tenga un corte de filtración de aproximadamente 0,1 micrómetros o menor. El filtro bacteriano 50 debería ser, preferiblemente, también extraíble, regenerable y/o sustituible.
- 25
- 30 Como medio para controlar los componentes del sistema de diálisis peritoneal ponible, en una realización de la invención un microprocesador 52 puede estar en comunicación con los componentes del sistema (por ejemplo, bomba de entrada 18, bomba de extracción o salida 20, válvula de tres vías 26 y/o válvula de tres vías 40). El microprocesador 52 puede controlar, modificar y ajustar las velocidades de flujo de la bomba y la programación y secuencias de los componentes del sistema de diálisis peritoneal ponible en respuesta a instrucciones pre-programadas o según las necesidades del paciente, determinadas por un clínico experto. El sistema de diálisis peritoneal ponible 10 podría contener también sensores capaces de medir las concentraciones de toxinas urémicas, de tal manera que el microprocesador 52 pueda calcular los parámetros bioestadísticos importantes (por ejemplo, nivel de metabolitos de desecho urémico eliminados o iones adsorbidos), y ser programado para ajustar en consonancia la velocidad de la bomba, por ejemplo, de manera que el paciente reciba el tratamiento más efectivo. El microprocesador 52 está localizado preferiblemente dentro de la carcasa unitaria del propio sistema de diálisis peritoneal ponible 10 para dirigir y coordinar los componentes del sistema de diálisis. También podría haber un sistema exterior de control sin cables (por ejemplo, otro microprocesador) que pudiera dirigir y ajustar, si es necesario, el sistema de diálisis peritoneal ponible a través del microprocesador 52 que se encuentra dentro de la propia unidad del sistema de diálisis ponible.
- 35
- 40
- 45 El sistema de diálisis peritoneal ponible se puede usar también junto con una fuente de una o múltiples enzimas capaces de degradar los metabolitos de desecho urémico, tal como se describe en O'Loughlin et al., *Tissue Eng.* 10:1446-1455, 2004 y O'Loughlin et al., documento US 2005/0123529, cuyas enseñanzas completas se incorporan como referencia a este documento. O'Loughlin et al. describen métodos para reducir la concentración de toxinas urémicas *in vivo*, ya sea suministrando por vía oral a un paciente con disfunción renal enzimas, generalmente encapsuladas, u organismos y/o células capaces de eliminar y/o degradar las toxinas urémicas. Un paciente puede ingerir por vía oral enzimas encapsuladas que son capaces de degradar los metabolitos de desecho urémico, en donde las enzimas degradan los metabolitos en el tracto gastrointestinal. La administración oral de enzimas, junto con el uso del sistema de diálisis peritoneal disminuye la carga de metabolitos de desecho urémico que debe eliminar el sistema de diálisis peritoneal ponible del paciente, lo cual permite que el sistema contenga un componente de retirada de urea más pequeño para regenerar la solución de diálisis y, en consecuencia, que sea más sencillo de poner. Además, las enzimas administradas por vía oral, al degradar los metabolitos de desecho urémico permiten que se eliminen más fácilmente los productos de degradación de menor tamaño por medio del sistema de diálisis peritoneal ponible y/o el tracto intestinal del paciente. La fuente de enzimas puede incluir enzimas conocidas para degradar los metabolitos de desecho urémico tales como uricasa, ureasa o creatininas, o cualquiera de las enzimas apropiadas conocidas por el experto en la materia, o una célula de origen natural o modificada por ingeniería genética que degrade los metabolitos de desecho urémico mediante la expresión de una o múltiples enzimas de degradación o proteínas que regulan la expresión o actividad de la o las múltiples enzimas.
- 50
- 55
- 60

Las enzimas se pueden administrar por cualquier método apropiado, incluida la administración directa de las enzimas (por ejemplo, como una composición farmacéutica en un vehículo adecuado), en una encapsulación (por ejemplo, una cápsula, un comprimido o liposoma de liberación sostenida), o la administración directa de una célula que exprese las enzimas (por ejemplo, una célula bacteriana, de levadura o de mamífero en un vehículo adecuado).

5 En una realización particular, las enzimas se pueden encapsular en un material como silicona, poliestireno, alginato, otros polímeros, celulosa, cualquier combinación de los materiales mencionados anteriormente, o cualquier otro material atóxico, clínicamente apropiado que sea conocido por el experto en la materia. La encapsulación que rodea el adsorbente y/o enzimas puede rechazar también cationes, de manera que estos iones no sean adsorbidos por el adsorbente y no sean eliminados del organismo del paciente. Es posible encapsular una única enzima, o se pueden
10 encapsular una o múltiples enzimas, con la condición de que la o las múltiples enzimas sean capaces de degradar la urea. Los metabolitos de desecho urémico se pueden conducir a los intestinos, desde donde son eliminados. Las enzimas se pueden administrar con un adsorbente (es decir, un adsorbente de intercambio de iones tal como fosfato de circonio) que sea capaz de adsorber los productos de degradación de la urea. En una realización preferida, el adsorbente está encapsulado con una o múltiples enzimas y, en otra realización, se encuentra en una encapsulación separada de la o las múltiples enzimas. Por lo general, el adsorbente se administraría también por vía oral. Si los metabolitos de desecho urémico son degradados por una célula (por ejemplo, un microorganismo), la propia célula puede secuestrar los productos de degradación que, seguidamente, son eliminados del organismo del paciente con la célula.

20 El experto en la materia podrá determinar la cantidad de enzimas o células administradas a un paciente para reducir de forma suficiente la carga de metabolitos de desecho urémico, y este valor varía de un paciente a otro. La dosis dependerá de la gravedad de la insuficiencia o disfunción renal, de la edad, peso corporal, bienestar general del paciente, y del agente particular seleccionado bajo las condiciones específicas de administración. Preferiblemente, la dosis no ejercerá un efecto negativo sobre el paciente. La fuente de la o las múltiples enzimas se puede administrar una o varias veces durante un período de 24 horas, en donde el esquema de administración dependerá de las
25 necesidades del paciente para satisfacer un nivel determinado de eliminación de los metabolitos de desecho urémico y de la tolerancia del paciente, que serán determinados por un clínico experto sobre la base de modelos experimentales y los resultados clínicos.

La presente invención se refiere además a un cartucho sustituible para usar en el sistema de diálisis peritoneal posible que regenera la líquido de diálisis peritoneal en el sistema, sin adsorber cantidades excesivas de cationes (por ejemplo, calcio, magnesio, sodio, potasio) que han difundido a través de un gradiente de concentración desde el organismo del paciente a la solución de diálisis peritoneal en el peritoneo. El cartucho sustituible para usar en el sistema de diálisis peritoneal posible contiene una capa de purificación, una capa de retirada de urea que rechaza los cationes en la solución de diálisis peritoneal, y una capa de intercambio de iones. El cartucho y/o sus componentes o capas se pueden sustituir (por ejemplo, membrana, enzima de degradación de urea), regenerar (por ejemplo, resina, adsorbente) y/o esterilizar para la reutilización cuando sea necesario (por ejemplo, saturación, daño, depleción). Adicionalmente, todo el cartucho puede ser sustituible y, por lo tanto, se le puede retirar del sistema de diálisis peritoneal posible cuando se produzca una disminución de la eficacia de regeneración del cartucho (por ejemplo, por saturación de capas), o el cartucho se desgasta o daña, por ejemplo. Tal como se ve en la Fig. 3, la solución de diálisis peritoneal penetra en el cartucho sustituible, encontrándose en primer lugar con la capa de purificación 34 que, al igual que la capa de purificación del dispositivo del Sistema Redy® URS (Renal Solutions, Inc.) retira los metales pesados (por ejemplo, plomo, mercurio, arsénico, cadmio, cromo y talio), oxidantes (por ejemplo, cloro y cloramina) y los restantes metabolitos de desecho urémico (por ejemplo, creatinina y ácido úrico) usando carbón activado, típicamente carbón. Preferiblemente, el carbón activado posee una gran área de superficie por volumen, un amplio intervalo de tamaños de poro para adsorber toxinas urémicas de diversos tamaños, y una elevada pureza y/o grado USP (Farmacopea de EE.UU.). La elevada pureza del carbón se puede lograr a través de múltiples lavados ácidos y/o con agua para eliminar cualquier impureza soluble en agua. Asimismo, sería conveniente que el carbón estuviera en forma granular o en forma comprimida con el fin de limitar la potencia requerida de la bomba. Ejemplos de carbón activado apropiado incluyen: Nuchar Aquaguard 40, Norit ROX y Norit E
30
35
40
45
Supra.

50 A continuación, la solución de diálisis peritoneal fluye a través de la capa de retirada de urea 36, que es capaz, de una serie de maneras, de eliminar la urea de la solución, permitiendo el mismo tiempo que se retengan los iones de carga positiva y, en algunos casos, los iones esenciales. En una realización, la capa está formada por una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida, una resina aniónica fuertemente básica, y una composición que rechaza cationes. Las resinas fuertemente ácida y básica pueden ser resinas separadas, o una resina en perlas mezclada de
55 doble funcionalidad. Las resinas catiónicas fuertemente ácidas son conocidas en la técnica (por ejemplo, Amberlyst® 36, 131, 15, 31, 35, 39, 40 y 70; DOWEX® C, C-10, C-350, C-400, 650C(H), 575C NG(H), N406, G-26(H), HCR-S/S, HCR-W2, HGR-W2, MSC, 88, M-31, MP-525C(H), DR-2030, MC-575(H), MSC-1, 88 MB y 88; resinas Rexyn®) y se encuentran disponibles en el comercio (por ejemplo, Rohm y Haas, Dow y Fisher-Scientific). Por el proceso de intercambio de iones en la resina catiónica fuertemente ácida pueden liberarse contraiones positivos (por ejemplo, hidrógeno y/o sodio). Los iones de hidrógeno liberados son fijados por una resina básica (alcalina) para mantener el pH de la solución de diálisis peritoneal dentro del intervalo deseado (por ejemplo, fisiológico). La resina básica (alcalina) puede ser cualquier resina de intercambio de iones (por ejemplo, aniones) de poliamina disponible, o su complejo de sales ácidas, que incluyen: DOWEX 66, 77, WBA, WBA-2, WB-500, M-43, XUS 43594.00 y XUS
60

43568.00, Amberlite IRA67, IRA743, IRA96 y otras, en donde estas resinas están disponibles, por ejemplo, en Dow y Rohm y Haas. Tal como se muestra en la Fig. 4, las resinas fuertemente ácida y básica son diferentes y la composición que rechaza los iones de carga positiva son fibras huecas, en donde las fibras huecas contienen una capa de material que rechaza los iones o están formadas por una membrana de nanofiltración selectiva para iones.

5 La solución de diálisis peritoneal atraviesa las fibras huecas 54 y es adsorbida por la resina catiónica fuertemente ácida 56. La resina básica de intercambio de iones 58 ayuda a mantener el pH apropiado (por ejemplo, fisiológico) de la solución, tal como se ha descrito anteriormente. Mediante el rechazo de cationes, las fibras huecas permiten que estos iones sean retenidos en la solución de diálisis peritoneal que se hace retornar al paciente. De manera conveniente, dado que no se produce degradación de la urea, no se generan productos de degradación de la urea

10 (por ejemplo, carbonato de amonio) y, por lo tanto, no deben ser eliminados también de la solución de diálisis peritoneal.

En la Fig. 5 se representa una realización en la que las fibras huecas están fabricadas de o están recubiertas con un material que rechaza iones. Sobre las fibras huecas se puede formar una capa mediante el recubrimiento o la coextrusión de las mismas con un material que permite el paso de la urea, pero rechaza los iones de carga positiva.

15 El material que recubre las fibras huecas puede ser cualquiera conocido por el experto en la materia (por ejemplo, ácidos grasos o cadenas de polímeros tal como acetato de celulosa) que sea capaz de rechazar eficazmente los cationes y retenga, por lo tanto, los iones en la solución de diálisis peritoneal. De manera alternativa, el material puede tener carga positiva; es decir, el material puede tener una multitud de grupos de carga positiva (por ejemplo, grupos de amonio cuaternario) unidos a una película polímera que se coextruye con el material de fibras huecas, o recubre las fibras después de su fabricación. En una realización, el material que se usa para recubrir las fibras huecas es acetato de celulosa, en particular, diacetato de celulosa y/o triacetato de celulosa. Las fibras huecas están disponibles en el comercio (por ejemplo, Fresenius Medical Care North America) y, para usarlas en la invención, sólo tienen que poder ser recubiertas con el material deseado que rechaza cationes. Alternativamente, las fibras huecas pueden estar compuestas por una membrana de nanofiltración selectiva para iones, similar a las disponibles en el comercio a partir de una serie de proveedores (por ejemplo, Amerida, Koch, GE, Hoechst y Dow). Estas membranas tienen tamaños de poro que impiden que las sustancias iónicas difundan a través de la membrana. Por ejemplo, existen membranas de nanofiltración que tienen la capacidad de rechazar iones con más de una carga positiva (por ejemplo, calcio, magnesio), mientras permiten el paso de iones de carga simple (por ejemplo, sodio). En cualquier caso, las fibras huecas están disponibles en una diversidad de dimensiones y sólo necesitan ser lo suficientemente pequeñas para encajar en el cartucho sustituible, el cual puede tener las dimensiones adecuadas para ser usado con comodidad, o para ser utilizado en un sistema doméstico.

20

25

30

En otra realización, la composición que rechaza los cationes puede ser una membrana plana recubierta con un material de carga positiva tal como los descritos anteriormente. Adicionalmente, la membrana puede ser una membrana de intercambio de iones (por ejemplo, aniones) que limita el paso de iones con carga positiva (por ejemplo, membrana de intercambio aniónico Astrom® Neosepta® AFX, membrana de intercambio aniónico PCA GmbH PC-SA). De forma ventajosa, esta membrana de intercambio de iones tiene también la capacidad de adsorber fosfato, reduciendo así la necesidad/el nivel de composiciones que eliminan fosfato en la capa de intercambio de iones del cartucho sustituible.

35

En todavía otra realización, las propias resinas fuertemente ácida y básica (alcalina) o la resina de doble funcionalidad (por ejemplo, lecho mixto) pueden estar encapsuladas con un material a través del cual puede pasar la urea, pero no los cationes. Por consiguiente, la solución de diálisis peritoneal fluye hacia la capa de retirada de urea compuesta por la(s) resina(s) encapsulada(s) y la urea presente en la solución de diálisis peritoneal difunde a través de la encapsulación, en donde es adsorbida por la resina fuertemente ácida o de doble funcionalidad. En una realización particular, la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida es una resina basada en ácido sulfónico en la forma protonada de hidrógeno (H⁺). La resina básica de intercambio de iones, que está presente también en la encapsulación, o la resina de doble funcionalidad adsorben los contraiones positivos producidos. Se impide que los cationes presentes en la solución de diálisis peritoneal atraviesen la encapsulación que rechaza iones. La encapsulación puede estar compuesta por los materiales mencionados anteriormente, capaces de rechazar los cationes por repulsión electrostática (por ejemplo, polímeros de carga positiva), hidrofobicidad (por ejemplo, ácidos grasos), exclusión de tamaño (por ejemplo, nanofiltración), partición (por ejemplo, acetato de celulosa), o una combinación de las propiedades anteriores.

40

45

50

La urea también se puede retirar de la solución de diálisis peritoneal usando una o múltiples enzimas que degradan la urea. De este modo, en otra realización, la capa de retirada de urea está formada por una enzima que degrada la urea, un adsorbente de intercambio de iones que adsorbe los productos de degradación de la urea, y una composición que rechaza los cationes, específicamente sodio, potasio, calcio y magnesio. La enzima puede ser cualquiera conocida por el experto en la materia y que sea capaz de degradar la urea en sus componentes iónicos (por ejemplo, iones de amonio y carbonato). Enzimas con la especificidad y actividad correctas que se pueden usar son las de origen natural (por ejemplo, ureasa de judía sable, otras semillas o bacterias), producidas por tecnología recombinante (por ejemplo, en células de bacterias, hongos, insectos o mamíferos que expresan y/o segregan enzimas que degradan la urea), o producidas sintéticamente (por ejemplo, sintetizadas). En una realización, la enzima es ureasa. En una realización particular, la ureasa se utiliza junto con una resina de intercambio iónico fuertemente ácida (por ejemplo, adsorbente). En esta realización, tanto la enzima como la resina fuertemente ácida se lavan, preferiblemente, de manera exhaustiva para eliminar impurezas/elementos no deseados, antes de usarlas

55

60

en la capa de retirada de urea del cartucho sustituible. Tanto la ureasa como la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida se pueden lavar, por ejemplo, en agua desionizada para eliminar estas impurezas. De manera particular, la resina fuertemente ácida se lava para retirar especies ácidas contaminantes (por ejemplo, ácidos sulfónico o sulfúrico libres y residuos oligómeros de bajo peso molecular de la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida) remanentes del proceso de fabricación de la resina. La eliminación de estas especies ácidas impide su filtración durante la regeneración de la solución de diálisis peritoneal y su inactivación resultante de ureasa. Además, por medio del lavado se retiran preferiblemente fragmentos de péptidos u otras impurezas de carga positiva (por ejemplo, especies de tampón catiónico) de la ureasa, de manera que no aparecen impurezas que puedan ser adsorbidas por la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida, con la consecuencia de liberar iones de hidrógeno que reducen el pH del entorno que inactiva la ureasa.

La enzima (por ejemplo, ureasa) puede estar también unida químicamente a la membrana o, de forma alternativa, a perlas porosas o a una resina. Esto estabiliza la enzima para su uso prolongado y, en el caso de las perlas porosas o resina, permite rellenar y/o sustituir la ureasa en el dispositivo. En particular, la ureasa puede estar unida químicamente al exterior de la membrana de fibras huecas de polisulfona o a fibras o resinas separadas. La unión se efectúa mediante grupos reactivos colgantes de porciones de aminoácidos de la enzima tales como grupos tiol, grupos amino, o grupos ácido carboxílico que no afectarán al sitio catalítico. Los procedimientos químicos que se pueden usar para inmovilizar enzimas o cristales reticulados de enzima (CLECs, por sus siglas en inglés) son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, J. Jegan Roy y T. Emilia Abraham, *Strategies in Making Cross-Linked Enzyme Crystals*, *Chemical Reviews*, 104(9):3705-3721). Además, la ureasa se puede usar en su forma cristalizada, mezclándola por ejemplo con la resina o adsorbente de intercambio de iones para la degradación de urea.

En la realización que implica el uso de enzimas que degradan la urea, la composición que rechaza los cationes puede ser, de manera similar, una membrana plana o fibras huecas que contienen un material de rechazo de iones o una membrana plana, fibras huecas formadas por una membrana de nanofiltración selectiva para iones, o una membrana de intercambio de iones, tal como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, los cationes se pueden rechazar mediante una encapsulación que rodea la enzima de degradación de urea y un adsorbente o resina de intercambio de iones. En la realización que se muestra en la Fig. 6, la solución de diálisis peritoneal que contiene urea fluye a través de las fibras huecas 60. La urea pasa por las fibras huecas 60, en donde las enzimas encapsuladas 62 degradan la urea en amonio y carbonato, y en donde los productos secundarios de la degradación de la urea son absorbidos por el adsorbente de intercambio de iones 64. El adsorbente (por ejemplo, una resina de intercambio catiónico) adsorbe los iones de amonio o el amoniaco libre. En una realización preferida, el adsorbente de intercambio de iones es una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida en forma protónica, pero puede ser cualquier adsorbente de intercambio de iones (por ejemplo, fosfato de circonio) que pueda adsorber eficazmente los productos de degradación de urea. Al igual que en la realización anterior con las resinas fuertemente ácida y básica (alcalina), las fibras huecas 60 permiten que la urea presente en la solución de diálisis peritoneal difunda a través y rechace los iones de carga positiva en la solución. Si la enzima de degradación de urea y el o los adsorbentes de intercambio de iones están rodeados por una encapsulación selectiva para iones (en oposición a la capa de retirada de urea que contiene fibras huecas), la urea de la solución de diálisis peritoneal difunde a través de la encapsulación, en donde es degradada por la enzima y, entonces, los productos de degradación se fijan al adsorbente de intercambio de iones. La encapsulación selectiva para iones rechaza los cationes en la solución de diálisis peritoneal, de modo que quedan retenidos en la solución. El material que rechaza los iones que recubre las fibras huecas o que forma la encapsulación que rodea la enzima y la resina de intercambio iónico, desarrollarían esta función típicamente por repulsión electrostática, hidrofobicidad, exclusión de tamaño, partición, o una combinación de los factores anteriormente mencionados.

Adicionalmente, el cartucho sustituible está compuesto por una capa de intercambio de iones 38 (véanse las Figs. 1 y 2), que está diseñada para eliminar el fosfato y sulfato del líquido de diálisis peritoneal tras la retirada de urea. La capa de intercambio de iones puede estar formada por aquellas resinas de intercambio iónico capaces de eliminar fosfato y/o sulfato, por ejemplo, una resina de intercambio fuertemente básica y otras formas aplicables de la resina tales como carbonato, bicarbonato o cloruro. El experto en la materia conoce estas resinas y puede determinar la que resulta más favorable para usar en la invención, basándose en una serie de factores que incluyen el estado del paciente y las ventajas fisiológicas de utilizar una resina en particular, y la toxicidad potencial de la resina. Por ejemplo, la resina de intercambio iónico puede ser un quelante polímero/poliamina de fosfato tal como hidrocloreto de sevelamer (es decir, Renagel®, Genzyme, Inc.), poli(alilamina) y/o hidrocloreto de poli(alilamina)). Otras resinas de intercambio iónico disponibles en el comercio y útiles para fijar fosfato incluyen: DOWEX M-43 (resina de intercambio aniónico), DOWEX 21 K XLT, DOWEX 1 (OH), DOWEX Marathon MSA y DOWEX M4195 (en forma cúprica). De manera alternativa, la capa de intercambio de iones puede estar formada por una resina de intercambio de aniones capaz de fijar fosfato y sulfato (por ejemplo, Amberlite® 96, Rohm y Haas) y, en una realización particular, es óxido de circonio hidratado (por ejemplo, óxido de circonio en forma de contraión de acetato, combinado con carbonato de circonio).

De este modo, después de pasar a través del cartucho sustituible de la invención, la solución de diálisis peritoneal está esencialmente regenerada para su reutilización. La solución está libre en gran medida de urea, ácido úrico y creatinina y exhibe niveles más bajos de fosfato y sulfato. Debido al diseño de la capa de retirada de urea, de modo que sus componentes rechacen iones particulares, la solución de diálisis peritoneal retiene concentraciones suficientes de iones de calcio y magnesio en el paciente, y elimina de esta forma la necesidad de un mecanismo

para sustituir estos iones en el paciente. Además, la repulsión de cationes tales como sodio y potasio impide que los iones penetren en el cartucho sustituible, lo cual reduce la carga de iones unidos a los componentes del cartucho (por ejemplo, a la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida de la capa de retirada de urea), así como la frecuencia con que es necesario sustituir/regenerar los componentes. De esta manera, el rechazo de sodio y potasio prolonga la duración de los componentes del cartucho sustituible y/o la del propio cartucho sustituible.

Fig. 7 presenta un ejemplo de toxinas urémicas y la cantidad de diversos materiales que se estima necesaria para eliminar la toxinas urémicas. En general, el metabolismo de la mayoría de los pacientes de diálisis produce 20 g de urea al día. En una realización en la que un paciente se trata con diálisis durante un periodo de tiempo de 12 horas, la hidrólisis de 20 g de urea requiere al menos 1.000 unidades internacionales (UI) de ureasa (1 mg). Este cálculo de la cantidad de ureasa que se debe usar durante un período de tiempo particular de diálisis depende de varios factores que incluyen, por ejemplo, el metabolismo y los niveles de urea del paciente, la pureza de la ureasa y la actividad de la misma durante todo el ciclo del tratamiento, así como la determinación del nivel de ureasa que se debe utilizar en el tratamiento de un paciente dado, que realiza el experto en la materia. La hidrólisis de 20 g de urea con ureasa genera aproximadamente 11,4 g de amoníaco. Es preciso eliminar este amoníaco, por ejemplo, con una resina de intercambio iónico, en este caso con 230 g de una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida de gran capacidad, o con 1.200 g de fosfato de circonio. Se puede usar una cantidad mayor de la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida en el caso de que la resina esté expuesta a otros cationes. Para mantener un pH neutro de la solución, se deben neutralizar el ácido producido a partir de la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida y por el propio paciente. Por lo general, se usa una resina alcalina de intercambio de iones para neutralizar el ácido y, tal como se muestra en la Fig. 7, se utilizan 70 g de la resina. La inclusión de bicarbonato sódico a concentraciones determinadas por un experto en la materia puede contribuir a reducir la cantidad de resina de intercambio aniónico que se requiere para neutralizar el ácido/alcantar un pH neutro.

Los excesos de fósforo (fosfato) y sulfato tienen su origen en el catabolismo de las proteínas y la digestión de los alimentos. En personas con una función renal normal, cualquier exceso de fósforo y sulfato es excretado por los riñones; sin embargo, los pacientes con enfermedad renal/insuficiencia renal pueden tener hasta 800 mg de exceso de fósforo y/o 4,5 g de exceso de sulfato. En las especificaciones que se muestran en la Fig. 7, se usan aproximadamente 25 g de circonio hidratado para fijar los 800 mg estimados de fósforo (2,4 g de fosfato) y se usan 57 g de circonio hidratado adicionales para fijar los 4,5 g de sulfato.

Del mismo modo, es posible eliminar en la diálisis un número importante de otras toxinas urémicas, por ejemplo, creatinina. En esta realización, se usan 55 g de carbón de alta actividad (activado) con una elevada área de superficie para fijar 1,3 g de creatinina. Este carbón activado también puede retirar ácido úrico (400 a 600 mg), microglobulina-β2 (hasta 300 mg) y otras toxinas urémicas.

En el cartucho sustituible, un experto en la materia puede seleccionar el componente/material apropiado, descrito anteriormente, para usar en la capa de retirada de urea, que permita la difusión de urea, pero excluya el paso de especies catiónicas (por ejemplo, calcio, magnesio) a través de la membrana. Este diseño de cartucho sustituible protege a la resina de intercambio catiónico de la exposición a cationes, lo cual reduce la liberación de iones de hidrógeno y contribuye así a prevenir cambios del pH. Por consiguiente, sólo se requiere la cantidad de resina de intercambio catiónico necesaria para fijar el amoníaco presente. El componente/material elimina y/o reduce también la pérdida de estos cationes en el paciente y la necesidad resultante de sustituirlos de manera bastante rápida.

La invención se refiere, además, a métodos para la eliminación de metabolitos de desecho urémico del paciente, usando un sistema de diálisis peritoneal ponible. El método comprende proporcionar un volumen de solución de diálisis peritoneal al paciente; bombear la solución de diálisis peritoneal hacia la cavidad peritoneal del paciente a través de uno o múltiples puertos de acceso y permitir que los metabolitos de desecho urémico difundan a través de la membrana peritoneal hacia la solución de diálisis peritoneal; drenar el exceso de líquido hacia un recipiente de drenaje sustituible; filtrar las partículas y residuos de la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico; regenerar la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico usando un cartucho sustituible, en donde el cartucho tiene una capa de retirada de urea que rechaza cationes; y devolver la solución de diálisis peritoneal regenerada a la cavidad peritoneal del paciente.

El o los puertos de acceso a través de los que se agrega y retira la solución de diálisis peritoneal pueden estar situados en lugares convenientes y apropiados en la cavidad peritoneal del paciente y pueden estar conectados al sistema de diálisis peritoneal ponible por medio de cualquier tubo médico, un catéter de doble luz o un catéter de luz simple. El volumen de solución de diálisis peritoneal suministrado inicialmente en el sistema de diálisis peritoneal ponible puede estar dentro del intervalo de 0,5 a 3 litros, o cualquier otro volumen que el experto en la materia considere adecuado para retirar eficazmente los metabolitos de desecho urémico del paciente. La solución de diálisis peritoneal se bombea a través del sistema de diálisis peritoneal ponible a una velocidad de a 50 a 500 mL/min y la diálisis puede tener lugar de forma continua o semicontinua. En una realización particular del método, el drenaje del exceso de líquido del paciente se lleva a cabo a una velocidad de aproximadamente 0,5 a 3 litros por periodo de 24 horas. Si el sistema de diálisis peritoneal ponible funciona en modo continuo, como sucede en una realización de la invención, el drenaje del exceso de líquido puede ser continuo también, en donde el paciente retira el exceso de líquido periódicamente del recipiente de drenaje sustituible. De manera alternativa, el sistema de diálisis peritoneal ponible puede operar de forma semicontinua durante un periodo de tiempo específico (por

ejemplo, 12 a 20 horas) y la eliminación del exceso de líquido se efectúa durante un periodo de tiempo subsiguiente a la diálisis (por ejemplo, 4 horas). Preferiblemente, a una hora conveniente se agrega una parte de líquido de diálisis reciente al sistema de diálisis peritoneal ponible una vez al día.

5 La solución de diálisis peritoneal suministrada se regenera por medio de un cartucho sustituible que tiene una capa de retirada de urea que rechaza cationes. Como se ha indicado anteriormente, la regeneración de la solución de diálisis peritoneal puede reducir la cantidad de solución necesaria para llevar a cabo la diálisis y, por lo tanto, el tamaño del sistema de diálisis peritoneal ponible. El cartucho sustituible es como se ha descrito anteriormente y regenera la solución de diálisis peritoneal mediante el uso de una serie de capas en el dispositivo, una de las cuales elimina los metales pesados, oxidantes y otros metabolitos de desecho urémico de la solución en una capa de purificación, otra elimina la urea de la solución sin retirar iones esenciales en una capa de retirada de urea y, además, otra capa elimina fosfato y sulfato de la solución de diálisis peritoneal en una capa de intercambio de iones. Los componentes del cartucho sustituible que llevan a cabo estas funciones son también los que se han descrito anteriormente, es decir, carbón activado (en la capa de purificación), una sustancia polímera quelante de fosfato o un adsorbente de intercambio iónico (en la capa de intercambio de iones) y componentes que eliminan urea (por ejemplo, resina de intercambio catiónico fuertemente ácida y resina(s) básica(s) (alcalina(s)), o enzimas de degradación de la urea y un adsorbente de intercambio de iones), junto con una composición que rechaza cationes (por ejemplo, membrana plana/fibras huecas que contienen una capa de una composición que rechaza cationes, membrana plana/fibras huecas formadas por una membrana de nanofiltración selectiva para iones, una membrana de intercambio iónico o una encapsulación que rodea los componentes de retirada de la urea) (en la capa de retirada de urea). En una realización preferida, la capa de rechazo de cationes de la membrana plana o fibras huecas, o que rodea las resinas y/o enzimas tiene carga positiva y contiene un sustituyente tal como un grupo de amonio cuaternario, o el material es diacetato de celulosa o triacetato de celulosa, ácidos grasos u otros polímeros apropiados.

Adicionalmente, el método puede comprender igualmente administrar a un paciente por vía oral una fuente de una o múltiples enzimas capaces de degradar los metabolitos de desecho urémico, en donde las enzimas son uricasa, ureasa o creatininas. Al hacerlo, la carga de metabolitos de desecho urémico que debe ser eliminada del paciente por medio del sistema de diálisis peritoneal ponible se puede reducir de manera significativa en cantidad, o se puede modificar para facilitar la eliminación y/o la eliminación intestinal. La fuente de las enzimas administradas por vía oral puede ser la o las propias enzimas en un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o en una encapsulación adecuada, o células de origen natural o modificadas por ingeniería genética que son capaces de degradar los metabolitos de desecho urémico de la forma descrita anteriormente. Preferiblemente, las enzimas junto con el adsorbente se administran en forma encapsulada y, en algunos casos, esta encapsulación también puede rechazar los iones de calcio y magnesio. El experto en la materia puede determinar de forma apropiada la cantidad y/o dosis de la fuente de enzimas que degradan las toxinas urémicas que se administra al paciente, y depende de la formulación seleccionada, de la necesidad establecida de retirar una cantidad particular de metabolitos de desecho urémico del paciente y de las especificaciones del paciente (por ejemplo, edad, peso corporal y estado general).

Preferiblemente, el método tiene como resultado la eliminación de urea del paciente a una velocidad de aproximadamente 10 a 30 mL/min y la eliminación de fosfato del paciente a una velocidad de 8 a 12 mL/min. El sulfato se elimina preferiblemente del paciente a una velocidad de aproximadamente 50 mEq por 24 horas, y los iones de hidrógeno se eliminan preferiblemente del paciente a una velocidad de aproximadamente 60 a 70 mEq en un periodo de 24 horas.

En todavía otra realización del método, se agrega un agente osmótico apropiado a la solución regenerada de diálisis peritoneal en un recipiente de mezcla para garantizar un flujo adecuado, inducido por ósmosis, hacia la cavidad peritoneal del paciente. En consecuencia, el método comprende además la infusión de una solución concentrada de agente osmótico al recipiente de mezcla por medio de una bomba de flujo entre el interruptor de encendido-apagado y el recipiente de mezcla, en donde la bomba regula el flujo de la solución regenerada de diálisis peritoneal hacia el recipiente de mezcla; mezclar la solución regenerada de diálisis peritoneal con la solución de agente osmótico en el recipiente de mezcla; y bombear la solución de diálisis peritoneal remezclada y regenerada de vuelta al sistema de diálisis peritoneal ponible.

En una realización adicional del método, la solución remezclada y regenerada de diálisis peritoneal se filtra para eliminar la contaminación bacteriana de la solución. En todavía otra realización, la solución remezclada y regenerada de diálisis peritoneal fluye a través de una válvula de tres vías hacia un punto de cebado inicial del sistema de diálisis peritoneal ponible, antes de devolver la solución de diálisis peritoneal a la cavidad peritoneal del paciente.

Para la eliminación consistente y eficaz de los metabolitos de desecho urémico de un paciente, el control del sistema de diálisis peritoneal ponible y, en especial, las velocidades de flujo de la bomba y la programación y secuencias de los componentes del sistema de diálisis están controlados eléctricamente. En una realización preferida, el mecanismo de control es un microprocesador que forma parte de una unidad que contiene el sistema de diálisis peritoneal ponible, la cual se encuentra bajo su propio control; sin embargo, el microprocesador también se puede controlar sin usar cables, típicamente mediante otro microprocesador.

60 Sistema de Diálisis Renal Artificial con Dispositivo Ponible de Riñón y de Eliminación de Líquidos Implantable

Ciertas realizaciones del dispositivo de diálisis peritoneal ponible descritas en este documento pueden dar como resultado la transferencia de líquidos desde el organismo del paciente a la solución de diálisis peritoneal por ósmosis. Estos “excesos de líquidos” se pueden eliminar del organismo con los líquidos de diálisis peritoneal. Además, estos excesos de líquidos se pueden eliminar del dispositivo de diálisis peritoneal ponible mediante el uso del recipiente de drenaje sustituible. Sin embargo, puede ser deseable retirar líquidos adicionales del organismo, de manera que el paciente pueda aumentar, por ejemplo, su ingesta de líquidos.

Es posible utilizar hemoconcentradores y otros dispositivos similares para eliminar líquidos de la sangre. Se describe una realización de un dispositivo que elimina líquidos en *Attorney Dock* No. 3806.1004-002, Solicitud Internacional N° PCT/US2007/018636 y el documento WO 2008/024434, titulado “Dispositivo para Eliminar Líquido de la Sangre de un Paciente”, presentado el 23 de agosto, 2007, que se incorpora como referencia a este documento en su totalidad. De manera particular, el documento WO 2008/024434 describe realizaciones de dispositivos para eliminar líquidos que se pueden usar para retirar líquidos (incluida agua) del organismo de un paciente. En tanto que algunos metabolitos de desecho urémico pueden ser eliminados mediante el dispositivo renal ponible de la invención, estos dispositivos (por ejemplo, hemoconcentradores) están dirigidos fundamentalmente a la eliminación de líquidos del organismo.

Los dispositivos de eliminación de líquidos se pueden adaptar para implantarlos en el cuerpo del paciente. En este documento WO 2008/024434 (véanse, por ejemplo, las Figuras 1, 5, 8, 15 y 16 del mismo) se describen realizaciones particulares de tales dispositivos de eliminación de líquidos. El dispositivo de eliminación de líquido retira líquido del torrente sanguíneo y se lleva a la vejiga, desde donde el paciente puede eliminarlo por la micción normal.

Un sistema de diálisis renal artificial puede incluir un dispositivo de diálisis peritoneal ponible, tal como se describe en este documento y un dispositivo preferiblemente implantable, que está dirigido principalmente a eliminar líquidos del organismo del paciente. El dispositivo de diálisis peritoneal ponible se puede utilizar para retirar los metabolitos de desecho urémico del organismo del paciente afectado por una patología tal como enfermedad renal crónica o insuficiencia renal. Preferiblemente, el dispositivo de eliminación de líquidos es implantable y se puede usar para retirar excesos de líquidos del organismo del paciente. Utilizados en combinación, se pueden eliminar tanto metabolitos de desecho urémico como líquidos del cuerpo de un paciente a velocidades y en cantidades deseables, teniendo en consideración el estado del paciente determinada por un experto en la materia.

Existen beneficios sustanciales para el sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento. La diálisis peritoneal es eficaz en la eliminación de metabolitos de desecho urémico, pero por lo general no es tan eficaz como la hemodiálisis para la retirada de líquido de un paciente. La hemodiálisis estándar es eficaz por la eliminación tanto de líquidos como de metabolitos de desecho urémico de la sangre, si bien típicamente implica retirar sangre del organismo del paciente, lo cual exige que el paciente reciba el tratamiento en una situación fija y la administración de cantidades importantes de anticoagulantes. El sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento (i) utiliza una característica ventajosa de la diálisis peritoneal, a saber, la capacidad de eliminar metabolitos de desecho urémico, sin el requisito de retirar eficazmente líquido de un paciente, y (ii) usa sólo una de las características ventajosas de la hemodiálisis, es decir, la eliminación eficaz de líquido de un paciente. De este modo, el sistema de diálisis renal artificial elimina metabolitos de desecho urémico y líquidos adicionales (por ejemplo, en exceso), sin muchos de los riesgos y limitaciones asociados con la diálisis peritoneal y la hemodiálisis.

El sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento permite dirigir el dispositivo ponible de diálisis peritoneal de manera sustancial o exclusiva a la eliminación de toxinas de la sangre del paciente. El líquido peritoneal se puede depurar y reutilizar de forma continua. Se puede reducir sustancialmente o eliminar la necesidad de un recipiente de drenaje y su vaciado. Además, se puede reducir la cantidad de líquido de diálisis peritoneal que se incorpora al dispositivo ponible de diálisis peritoneal. Como consecuencia de lo anterior, el dispositivo de diálisis peritoneal ponible se puede fabricar con un tamaño y un peso menores. El paciente puede tener una calidad de vida sustancialmente mayor, con menos preocupaciones y tiempo invertido en asistir al vaciado del recipiente de drenaje, así como un dispositivo ponible de diálisis peritoneal menos engorroso. El paciente puede eliminar líquidos por el acto natural de la micción. El sistema de diálisis renal artificial que se describe en este documento puede proporcionar los beneficios terapéuticos deseados y una mejor calidad de vida para el paciente.

En el sistema de diálisis renal artificial, el funcionamiento de un dispositivo para eliminar líquidos se puede ajustar para optimizar la salud del paciente, incluidos los volúmenes de líquidos del paciente, en coordinación con el funcionamiento del dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Por ejemplo, se pueden ajustar la cantidad de líquido retirado y la velocidad de eliminación a cargo de un dispositivo de eliminación de líquidos sobre la base de la cantidad de exceso de líquido eliminado (si existe) gracias al funcionamiento del dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Estos ajustes se pueden efectuar mediante el encendido o apagado del dispositivo. Alternativamente, se puede ajustar el funcionamiento del dispositivo de diálisis peritoneal ponible para optimizar la salud del paciente, incluidos los volúmenes de líquido del paciente y la velocidad de eliminación, en coordinación con el funcionamiento de un dispositivo de eliminación de líquidos. Por ejemplo, se puede usar una cantidad mayor de agente osmótico con el fin de aumentar la velocidad de eliminación del exceso de líquidos. Como ejemplo adicional, el riñón ponible se puede encender o apagar (activar o desactivar) para ajustar la retirada de excesos de líquidos. En todavía otro ejemplo, la velocidad con que se bombea la solución de diálisis peritoneal a través del sistema del circuito de

líquidos se puede aumentar o reducir al objeto de ajustar la velocidad de eliminación de excesos de líquido. Lo expuesto anteriormente y otros ajustes de esta clase se pueden llevar a cabo de la manera descrita en este documento (véase también el documento WO 2008/024434).

5 Es posible utilizar sensores para medir la cantidad de líquido eliminado y la velocidad de eliminación en relación con el funcionamiento de un dispositivo de eliminación de líquidos y/o un dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Los datos de los sensores se pueden usar para ajustar el funcionamiento de uno o ambos dispositivos de eliminación de líquidos y de diálisis peritoneal ponible. Los ajustes pueden ser realizados por el paciente y/o un profesional sanitario. De manera alternativa, los dispositivos se pueden modificar automáticamente. La modificación automática puede llevarse a cabo usando uno o múltiples sistemas de control, preferiblemente en miniatura (por ejemplo, un microprocesador), que puede estar situado en la proximidad de un dispositivo de eliminación de líquidos y/o un dispositivo de diálisis peritoneal ponible. Preferiblemente, se programan un microprocesador y un hardware d/A estándar para el control automático de la eliminación de líquidos, con el fin de garantizar la hidratación adecuada del paciente. De forma alternativa, estos sistemas de control (excluidos cualquier sensor y actuador) se pueden localizar de manera externa, por ejemplo en un ordenador de sobremesa. En tal caso, los datos de los sensores se pueden transferir al sistema de control sin necesidad de cables o por medio de un dispositivo USB.

20 Existe la posibilidad de implementar un dispositivo de eliminación de líquidos para el paciente al mismo tiempo que se implementa un dispositivo de diálisis peritoneal ponible para dicho paciente. Alternativamente, los dispositivos se pueden implementar en tiempos diferentes. Dependiendo de las realizaciones, pueden formar parte de un dispositivo integrado o pueden ser dispositivos separados. El sistema de diálisis renal artificial puede ofrecer una solución y terapia integradas para los pacientes renales, mejorando de forma sustancial la calidad de vida del paciente.

25 En la Fig. 8 se muestra una realización de un dispositivo de eliminación de líquidos que se puede usar en conexión con un sistema de diálisis renal artificial como el que se describe en este documento, y también se describe en el documento WO 2008/024434. En la Fig. 8 se ilustra de forma esquemática una realización de un dispositivo de ultrafiltración 100 que se puede implantar en el cuerpo de una persona. La realización incluye un cabezal de entrada 110 y un núcleo de ultrafiltración de fibras huecas 112, así como un cabezal de salida 114. El núcleo de ultrafiltración 112 está situado entre los cabezales de entrada y salida de manera estanca para líquidos. El cabezal de entrada 110 incluye un conducto de entrada 116 que forma un punto de conexión para un material de injerto 118 desde una arteria femoral 120. En una forma preferida, el injerto vascular es un injerto de PTFE de 6 mm. Se efectúa un corte en la arteria femoral y se ajusta el material de injerto 118 a la arteria femoral 120 en una posición 122 de manera conocida. Los cabezales 110 y 114 se pueden designar alternativa como colectores o cabezales acanalados.

30 De manera similar, el cabezal de salida 114 incluye un conducto de salida 124, de forma que el injerto vascular 126 se pueda unir al cabezal de salida. En una forma preferida, el injerto vascular es un injerto de PTFE de 6 mm. El lado contrario del injerto 126 se une a una vena femoral 128 en una posición de fijación 130.

35 Preferiblemente, el dispositivo de ultrafiltración 100 se implanta quirúrgicamente en posición subcutánea próxima y superior a la ingle tal como el espacio retropúbico. Esto permite que injertos vasculares 118 y 126 de menor longitud conecten el dispositivo de ultrafiltración 100 con la arteria femoral 120 y la vena femoral 130. En esta posición, se puede acceder a la válvula 152 y realizar ajustes sin penetrar en la piel, es decir, de manera extracorporeal (la válvula 152 se analiza más adelante). El procedimiento quirúrgico se puede llevar a cabo con anestesia local. El dispositivo de ultrafiltración 100 se puede extraer o sustituir mediante un procedimiento quirúrgico relativamente sencillo.

40 El núcleo de ultrafiltración de fibras huecas 112 incluye una multiplicidad de fibras huecas 140 que se extienden de manera estanca para líquidos desde el cabezal de entrada 110 hasta el cabezal de salida 114. Esto significa que la sangre que sale de la arteria femoral 120 en el punto de unión 122, pasa a través del material de injerto 118 y llega al cabezal 110, pasará a través del cabezal hacia una pluralidad de fibras huecas 140. La carcasa protege las fibras huecas y recoge también el líquido que pasa a través de la pared de las fibras.

45 Las fibras huecas están conectadas con el cabezal de salida 114 de forma similar a como lo están con el cabezal de entrada, y el líquido que pasa a través de las fibras hacia el cabezal de salida se puede recoger en el cabezal de salida y pasar a través del material de injerto 126, de regreso al torrente sanguíneo a través de la vena femoral.

50 La carcasa 142 incluye un conducto de drenaje 150 con una válvula 152. La válvula actúa como válvula de seguridad con un control manual, de modo que el dispositivo se pueda regular de forma adecuada. La salida del conducto de drenaje está configurada para drenar en la vejiga 154. El conducto de drenaje, en una forma preferida, es una Sonda Vesical Malecot Suprapúbica de Filtrado, disponible a través de Cook Medical, Bloomington, Indiana (EE.UU.). La sonda Malecot incluye un extremo que se expande radialmente para asegurar la sonda dentro de la vejiga. Evidentemente, se pueden usar sondas alternativas para eliminar el líquido desde el dispositivo. Adicionalmente, el conducto se puede dirigir hacia el exterior del cuerpo y conectarlo con una bolsa de ostomía. Preferiblemente, el dispositivo 100 es sustancialmente plano y los componentes del dispositivo son sustancialmente coplanarios, tal como se muestra en la Fig. 8, con el fin de facilitar la implantación del dispositivo en el cuerpo de un paciente.

La carcasa 142 y el núcleo de ultrafiltración 112 pueden estar contruidos con materiales flexibles. Esta flexibilidad permitirá que el dispositivo 100 se doble o flexione, facilitando más la implantación y el mantenimiento del dispositivo en el cuerpo de un paciente. De manera alternativa, la carcasa 142 puede estar contruida de un material sustancialmente rígido.

5 Como se muestra en las Figs. 9-12, que también se divulgan y describen en el documento WO 2008/024434, el cabezal de entrada 110 define una vía de flujo 153 que se inicia en el conducto de entrada 116, el cual entonces se divide o bifurca en múltiples pasajes separados de flujo 156. Los pasajes de flujo separados 156 conectan con las fibras huecas 140. De forma similar, el cabezal de salida 114 define una vía de flujo 153 que se inicia en los pasajes de flujo separados 156 en la unión con las fibras huecas 140, y combina o hace converger los pasajes de flujo separados 156 en un único conducto de salida 124. Las vías de flujo 153 definidas por el cabezal de entrada 110 y el cabezal de salida 114 pueden estar adaptadas para optimizar las fuerzas hidrodinámicas que actúan sobre el líquido que pasa a través de las vías de flujo 153. La Fig. 12 muestra una vista parcial de un corte de sección que ilustra la vía de flujo 153.

15 Figs. 10 y 11 ilustran las vías de flujo 153 definidas por los cabezales 110 y 114. Como se ilustra en las Figs. 10-12, las vías de flujo 153 de los cabezales están configuradas para tener conductos suavemente divergentes/convergentes. El numeral de referencia 153 en las Figs. 10 y 11 ilustra el volumen de las propias vías de flujo 153. Los cabezales 110 y 114 definen la vía de flujo 153. Los pasajes de flujo 156 están adaptados para encajar dentro de los tubos huecos 140 del núcleo de ultrafiltración 112. Al igual que en otras realizaciones, la conexión se efectúa preferiblemente lo más fluida posible (sin soluciones de continuidad) de manera que se minimiza la posibilidad de que se formen coágulos de sangre.

20 Los cabezales 110 y 114, incluidas las correspondientes vías de flujo 153, pueden estar adaptados para optimizar las fuerzas hidrodinámicas que actúan sobre la sangre a medida que pasa a través de las vías de flujo 153, de modo que se minimicen las alteraciones del flujo de sangre y se reducen o eliminan cualesquiera puntos de estancamiento dentro del flujo de sangre. En una realización preferida, existen treinta y dos pasajes de flujo 156 en cada uno de los cabezales 110 y 114. En otra realización preferida, hay dieciséis pasajes de flujo 156 en cada uno de los cabezales 110 y 114. El ángulo y vía de divergencia para cada pasaje de flujo 156 pueden estar adaptados para reducir al mínimo la trombogenicidad en el flujo de sangre, lo cual elimina o minimiza la cantidad de anticoagulante que se utiliza para mantener el sistema libre de coágulos durante todo su uso previsto.

25 Figs. 13 y 14, que también se divulgan y describen en el documento WO 2008/024434, ilustran la vía de flujo a través de una realización del dispositivo. Como se ve en las Figs. 13 y 14, la vía de flujo incluye regiones de cuello o cuellos, por ejemplo, 170, 172. Las regiones de cuello se muestran como constricciones o restricciones en los pasajes de flujo 156. De manera alternativa, uno o múltiples de las regiones de cuello pueden estar localizadas en las fibras huecas 140, preferiblemente situadas hacia el final de las fibras huecas 140. Las regiones de cuello más próximas al conducto de entrada del cabezal 116 y al conducto de salida del cabezal 124, por ejemplo, 170, son más estrechas (es decir, restringen más el flujo) que las regiones de cuello, por ejemplo, 172, en las zonas más alejadas del conducto de entrada del cabezal 116 y del conducto de salida del cabezal 124. La variación de tamaño de las regiones de cuello pueden estar adaptadas para proporcionar un volumen más uniforme de sangre que fluye a través de cada una de las fibras huecas 140, minimizar las alteraciones del flujo de sangre y reducir o eliminar cualquier punto de estancamiento en el flujo sanguíneo.

30 Figs. 13 y 14 muestran una realización con regiones de cuello, por ejemplo, 170, 172, situadas en el cabezal de entrada 110 y el cabezal de salida 114. Alternativamente, las regiones de cuello podrían estar presentes sólo en la cabezal de entrada 110 o el cabezal de salida 114. Una disposición de este tipo requiere que las regiones de cuello sean más constrictivas en comparación con la realización con regiones de cuello situadas tanto en el cabezal de entrada 110 como en el cabezal de salida 114.

45 **Ejemplo**

Se modificó una unidad de filtración de membrana reticulada a escala de laboratorio GE Sepa® para permitir el ensayo de membranas en un modo de difusión a contracorriente. La unidad estuvo equipada con una membrana Neosepta AFX-A0100. Se bombeó solución de diálisis peritoneal (1.000 mL) contaminada con 1,5 gramos de urea a través de una cara de la membrana. Se hizo circular agua desionizada (1.000 mL) a través de la otra cara de la membrana y a través de un cartucho de diálisis FMC-NA F6 (en el que las fibras huecas se infundieron con una solución de ureasa lavada). El agua desionizada también se bombeó a través de 3 cartuchos pequeños que contuvieron resinas de intercambio de iones (dos rellenas con Dowex 1 (OH) y una rellena con una resina de intercambio iónico fuertemente ácida y de alta capacidad, de Rohm y Haas). Se vio que era necesario lavar exhaustivamente la resina de intercambio iónico fuertemente ácida, o el material que se filtró de la misma desactivó la ureasa. Periódicamente, se retiraron muestras de ambos circuitos de líquidos para analizar el calcio, magnesio, glucosa, nitrógeno ureico en sangre (NUS), pH y amoniaco.

Los análisis indicaron que una porción significativa de la urea difundió a través de la membrana y que hubo una difusión mínima de calcio, magnesio y sodio a través de la membrana. La urea que difundió a través de la membrana fue hidrolizada por la ureasa en las fibras huecas de dializador para dar amoniaco que, a su vez, fue fijado por la

resina de intercambio iónico fuertemente ácida. La combinación de resinas de intercambio de iones mantuvo el pH de las soluciones dentro de un intervalo en el que la ureasa se mantuvo activa durante un periodo de 24 horas.

Circuito PD
(diálisis
peritoneal)

Tiempo (h)	NUS (mg/dl)	Na (mEq/L)	Mg (mg/dl)	Ca (mg/dl)	pH
0,0	60,8	125	1,5	4,7	5,2
21,0	40,1	121	1,4	4,7	5,0
46,2	23,9	113	1,4	4,5	5,0

Circuito RO

Tiempo (h)	NUS (mg/dl)	NH ₃ (µg/dl)	Na (meq/L)	Mg (mg/dl)	Ca (mg/dl)	pH
0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,0	6,4
21,0	0,0	0	0,0	0,1	0,0	6,3
46,2	5,1	30	0,0	0,0	0,0	6,0

- 5 Las enseñanzas de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito especialmente haciendo referencia a ejemplos de realizaciones de la misma, los expertos en la materia comprenderán que cabe la posibilidad de efectuar diversos cambios en la forma y detalles de la misma, sin desviarse del alcance de la invención comprendido en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de diálisis para un paciente, que comprende:

a. un dispositivo de diálisis peritoneal, que es ponible por tener un volumen total de 500 a 1.000 mililitros, que comprende:

5 i. un volumen de solución de diálisis peritoneal para infundir y extraer de la cavidad peritoneal del paciente, eliminando de este modo del paciente los metabolitos de desecho urémico que han difundido hacia la solución de diálisis peritoneal,

10 ii. un circuito cerrado de sistema de líquidos para hacer circular la solución de diálisis peritoneal desde el paciente, a través de todo el dispositivo de diálisis peritoneal ponible, y de vuelta al paciente,

iii. al menos una bomba unida al circuito del sistema de líquidos para infundir la solución de diálisis peritoneal en la cavidad peritoneal del paciente, y retirar la solución de diálisis peritoneal que contiene metabolitos de desecho urémico fuera de la cavidad peritoneal del paciente, llevándola hacia el circuito del sistema de líquidos,

15 iv. un filtro unido al circuito del sistema de líquidos para eliminar las partículas y residuos de la solución de diálisis peritoneal que contiene los metabolitos de desecho urémico, y

20 v. un dispositivo de retirada de urea, unido al circuito del sistema de líquidos, para regenerar la solución de diálisis peritoneal, en donde el dispositivo de retirada de urea comprende un cartucho sustituible, en donde dicho cartucho sustituible tiene una capa sustituible de eliminación de urea que rechaza los iones de calcio y magnesio; y

b. un dispositivo implantable para eliminar líquidos que comprende una pluralidad de membranas de fibra hueca.

2. El sistema de diálisis según la reivindicación 1, en el que el cartucho sustituible comprende:

25 a. una capa de purificación para eliminar metales pesados, oxidantes y otros metabolitos de desecho urémico de dicha solución de diálisis peritoneal;

b. una capa de retirada de urea que rechaza los iones de calcio y magnesio; y

c. una capa de intercambio de iones para eliminar el fosfato y el sulfato de dicha solución de diálisis peritoneal.

30 3. El sistema de diálisis según la reivindicación 1, en el que el dispositivo de diálisis peritoneal ponible comprende, además, un microprocesador en comunicación con los componentes del circuito del sistema de líquidos, en donde dicho microprocesador controla las velocidades de flujo de la bomba, y la programación y las secuencias de los componentes del dispositivo de diálisis peritoneal.

4. Un sistema integrado de diálisis para un paciente, que comprende:

35 a. un dispositivo de diálisis peritoneal, que es ponible por tener un volumen total de 500 a 1.000 mililitros, y un dispositivo de retirada de urea unido al circuito del sistema de líquidos para regenerar la solución de diálisis peritoneal, en donde el dispositivo de retirada de urea incluye una capa que rechaza los iones de calcio y magnesio; y

b. un dispositivo implantable de eliminación de líquido que comprende un primer y un segundo cabezales; y una pluralidad de membranas de fibra hueca.

40 5. El sistema de diálisis según la reivindicación 1, en el que el dispositivo ponible de diálisis peritoneal está adaptado para eliminar del paciente los metabolitos de desecho urémico.

6. El sistema de diálisis según las reivindicaciones 1 o 4, en el que el dispositivo implantable para eliminar líquidos está adaptado para eliminar líquidos del paciente.

45 7. El sistema de diálisis según las reivindicaciones 1 o 4 que comprende, además, sensores para monitorizar la velocidad de eliminación de líquidos de un paciente.

8. El sistema de diálisis según la reivindicación 4, en el que el dispositivo implantable de eliminación de líquidos comprende además:

un filtro que comprende una pluralidad de membranas de fibra hueca, el filtro en comunicación líquida con el primer cabezal y el segundo cabezal, en donde el primer cabezal, el segundo cabezal y el filtro están

adaptados para definir una vía de flujo que proporciona un flujo sustancialmente uniforme de sangre a través de cada una de las membranas de fibra hueca.

9. El sistema según la reivindicación 8, que comprende además:
- a. un primer injerto para conectar el sistema vascular del paciente al primer cabezal;
 - 5 b. un segundo injerto para conectar el segundo cabezal al sistema vascular del paciente;
 - c. una carcasa adaptada para recoger el líquido que pasa a través del filtro; y
 - d. un conducto de drenaje conectado a la carcasa.
10. El sistema según la reivindicación 8, en el que el primer cabezal y el segundo cabezal son miembros alargados, y el primer cabezal, el segundo cabezal y el filtro son sustancialmente coplanarios.
- 10 11. El sistema según la reivindicación 8, en el que el filtro es sustancialmente permeable al agua y sustancialmente impermeable a las células y proteínas de la sangre.
12. El sistema según la reivindicación 8, en el que el primer cabezal tiene múltiples salidas y el segundo cabezal tiene múltiples entradas, y la vía de flujo incluye una o múltiples regiones de cuello próximas a una o más de las múltiples salidas y una o más de las múltiples entradas.
- 15 13. El sistema según la reivindicación 10, en el que el primer cabezal, el segundo cabezal y el filtro tienen, cada uno, un grosor menor que aproximadamente 10 milímetros (mm).

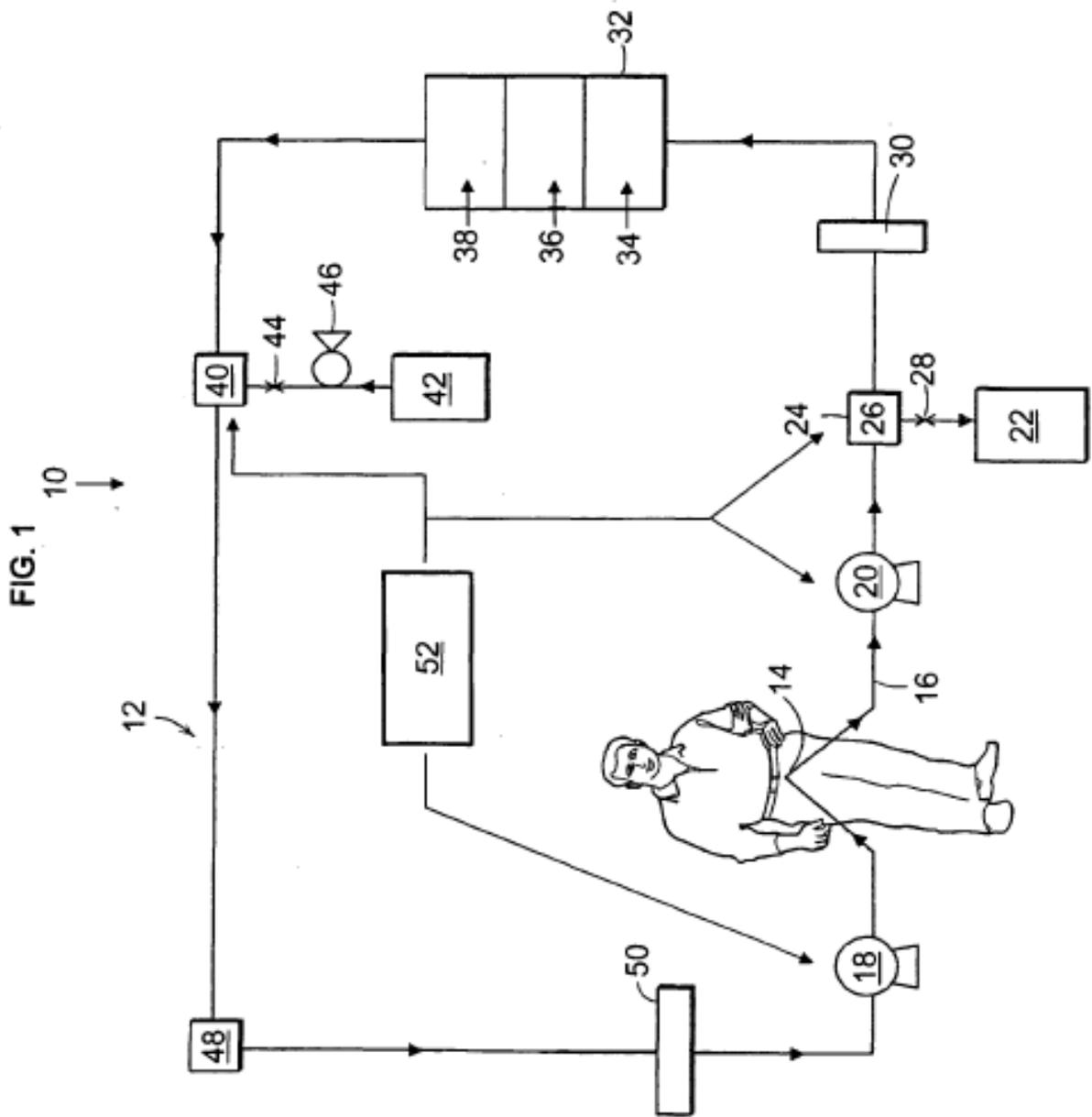


FIG. 2

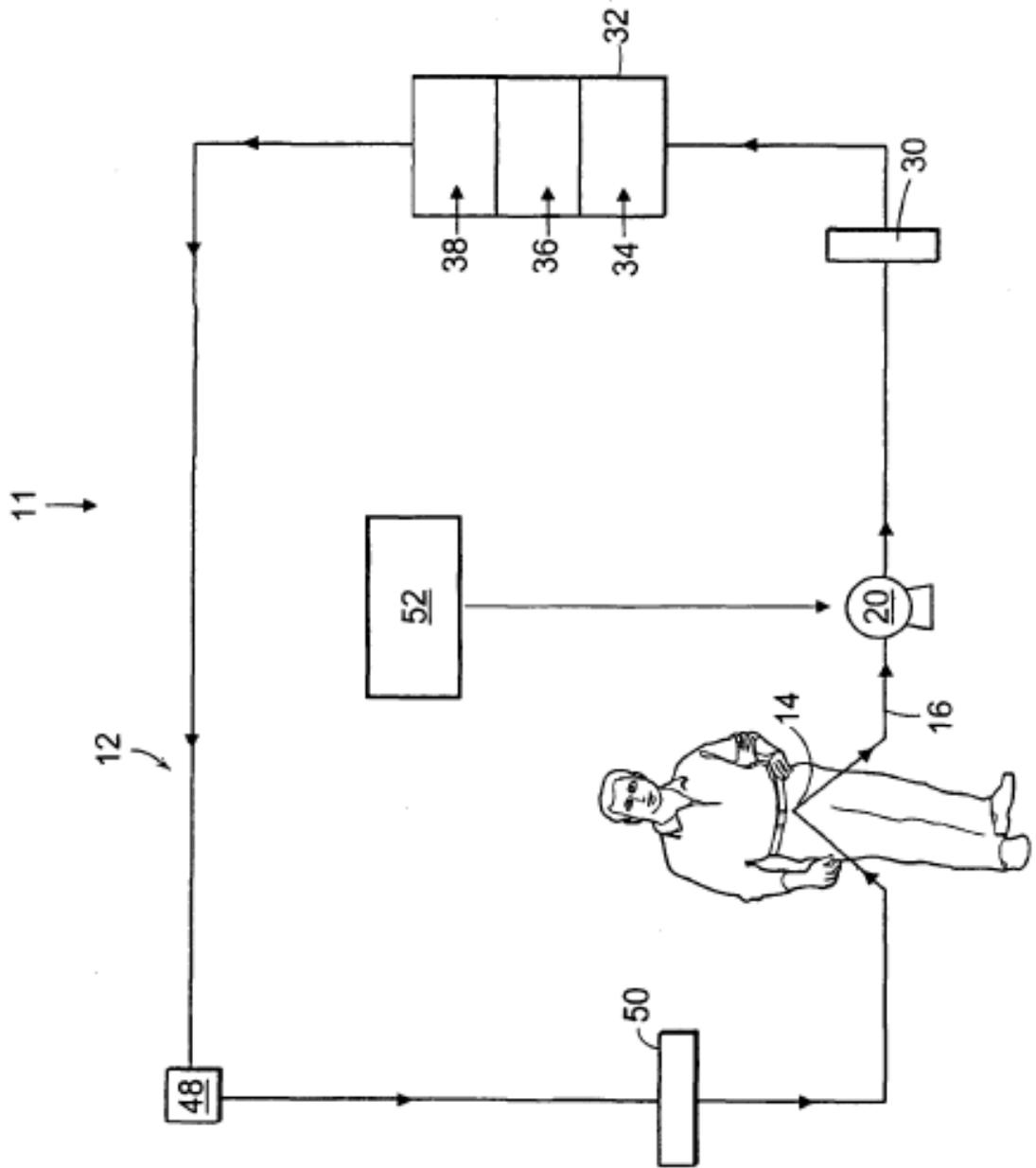


FIG. 3

Cartucho sustituible

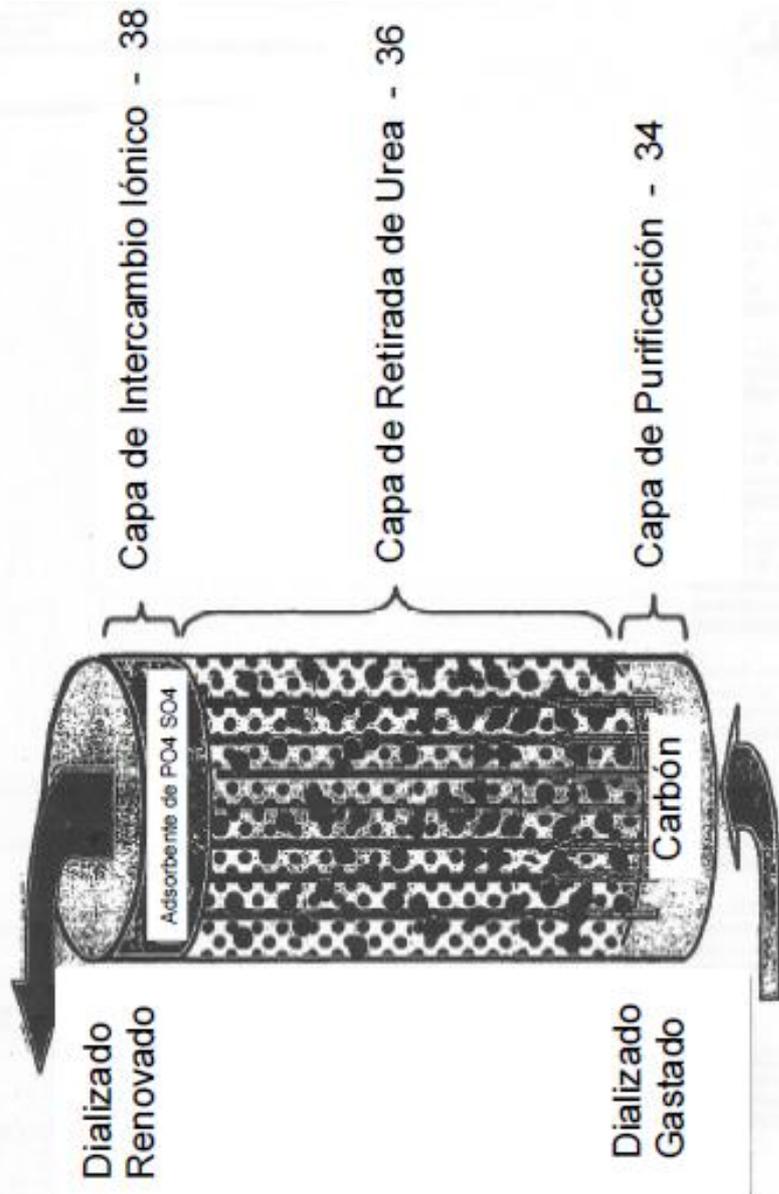
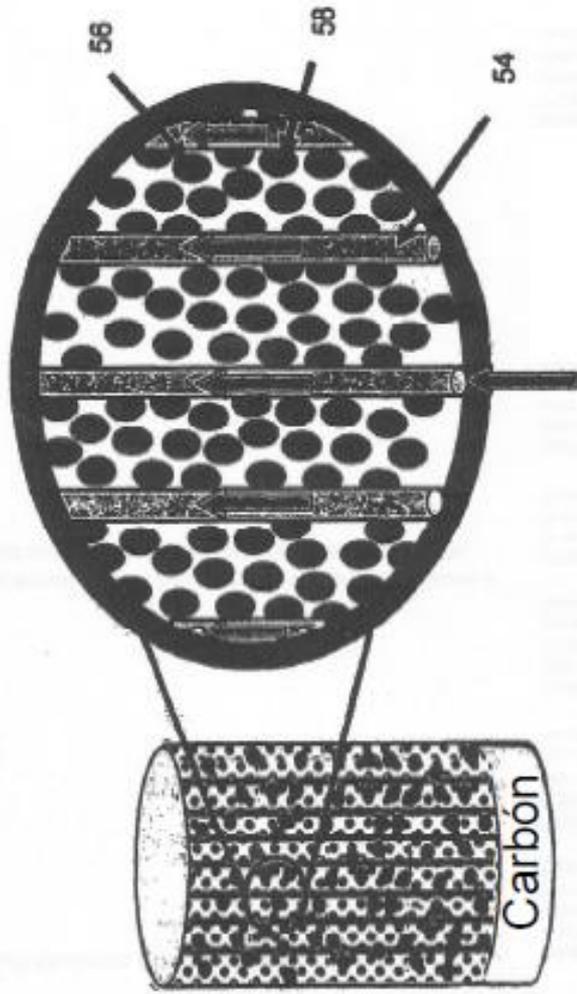


FIG. 4

Diseño de Dispositivo de Fibra Hueca
Adsorbente de Urea Fuertemente
Ácido - Sin Ureasa



Flujo de Dializado

FIG. 5

Cartucho de Fibra Hueca: Cubierta que Rechaza Iones

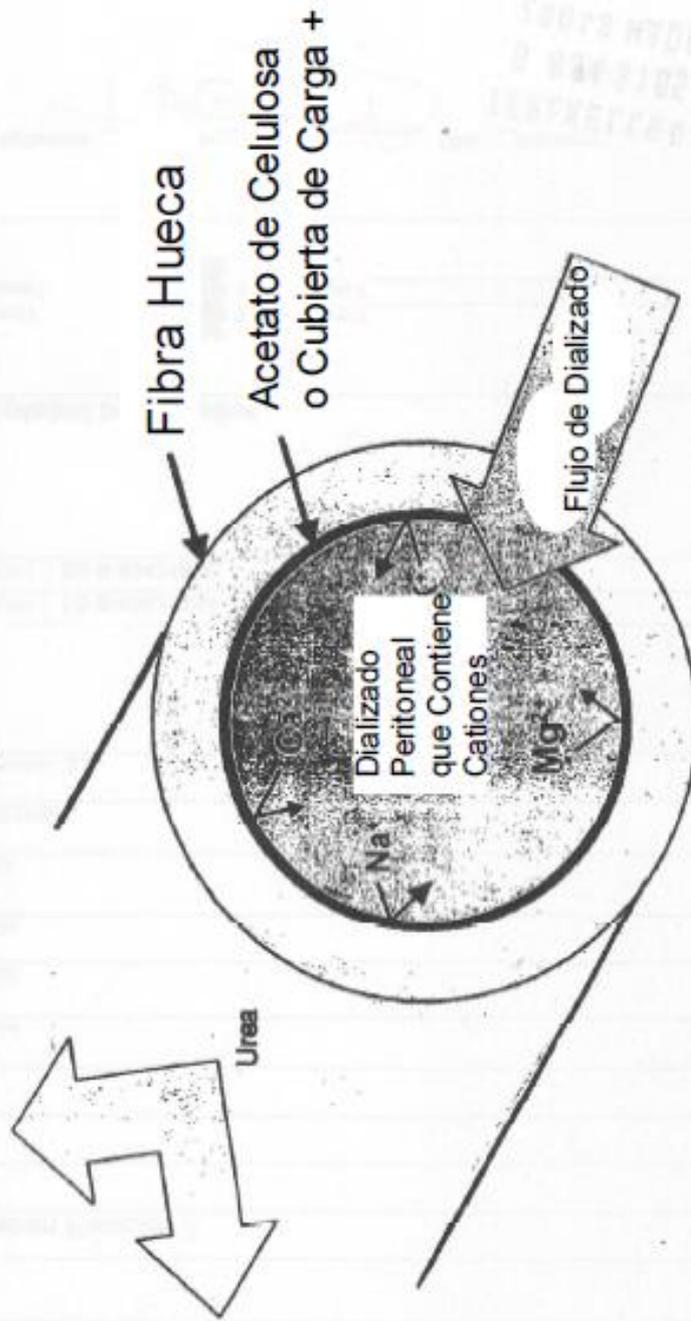


FIG. 6

Diseño de Dispositivo de Fibra Hueca
Ureasa + Resina Adsorbente de Amonio

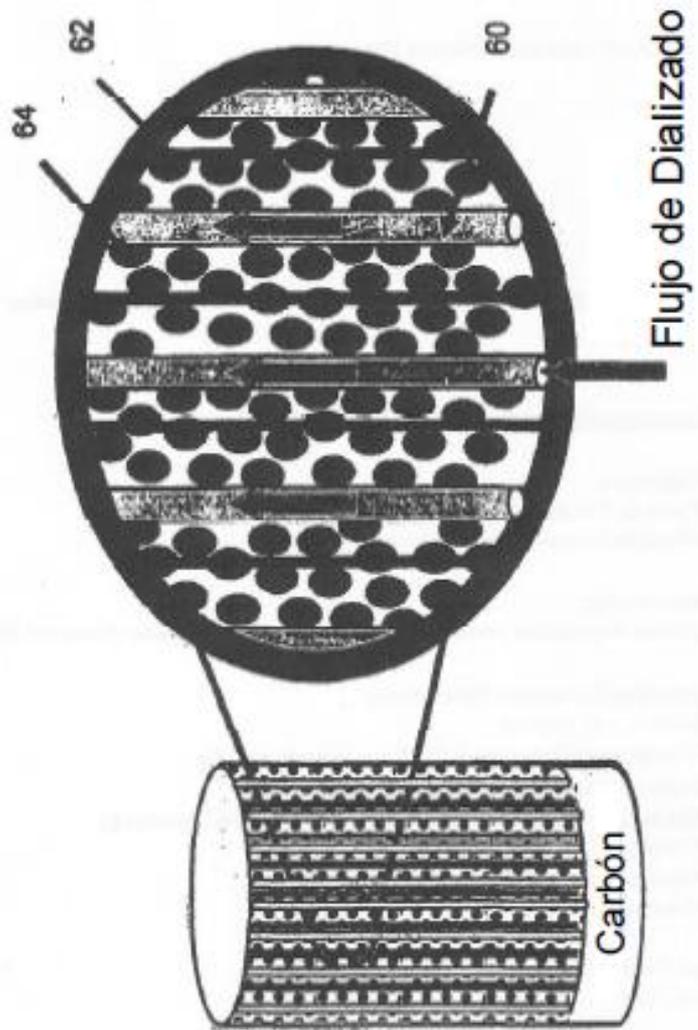


Fig. 7

Resumen del Sistema de Diálisis Peritoneal Ponible
Especificaciones de Componentes

Molécula a eliminar	Cantidad que se debe retirar / día	Eliminado por qué componente del sistema	Peso estimado del componente	Volumen estimado del componente
Urea	20 g/día	Ureasa + resinas de intercambio iónico	230 a 400 g	230 a 400 ml
Urea por tracto GI	10 g/día	Cápsula oral con ureasa + fijador de amoniaco		
Fósforo	800 mg (26 mmol/día)	Óxido de circonio hidratado	25 g	25 ml
Sulfato	4,5 g de sulfato (50 mEq/día)	Óxido de circonio hidratado	57 g	57 ml
Creatinina	1,3 g/día	Carbón activado	55 g	150 ml
Ácido úrico	400-600 mg/día	Carbón activado	Suministrado para creatinina	
Microglobulina Beta-2	300 mg/día	Carbón activado	Suministrado para creatinina	
Otras toxinas urémicas orgánicas		Carbón activado	Suministrado para creatinina	
Agua	1,5 litro/día	1 a 2 bolsas de solución de DP	ND	
Exceso de ácido	60-70 mEq/día	Bicarbonato en solución de DP y/o adsorbentes ajustados a pH o resina de intercambio aniónico	ND	
Calcio Magnesio	Evitar depleción	Selectividad iónica	ND	

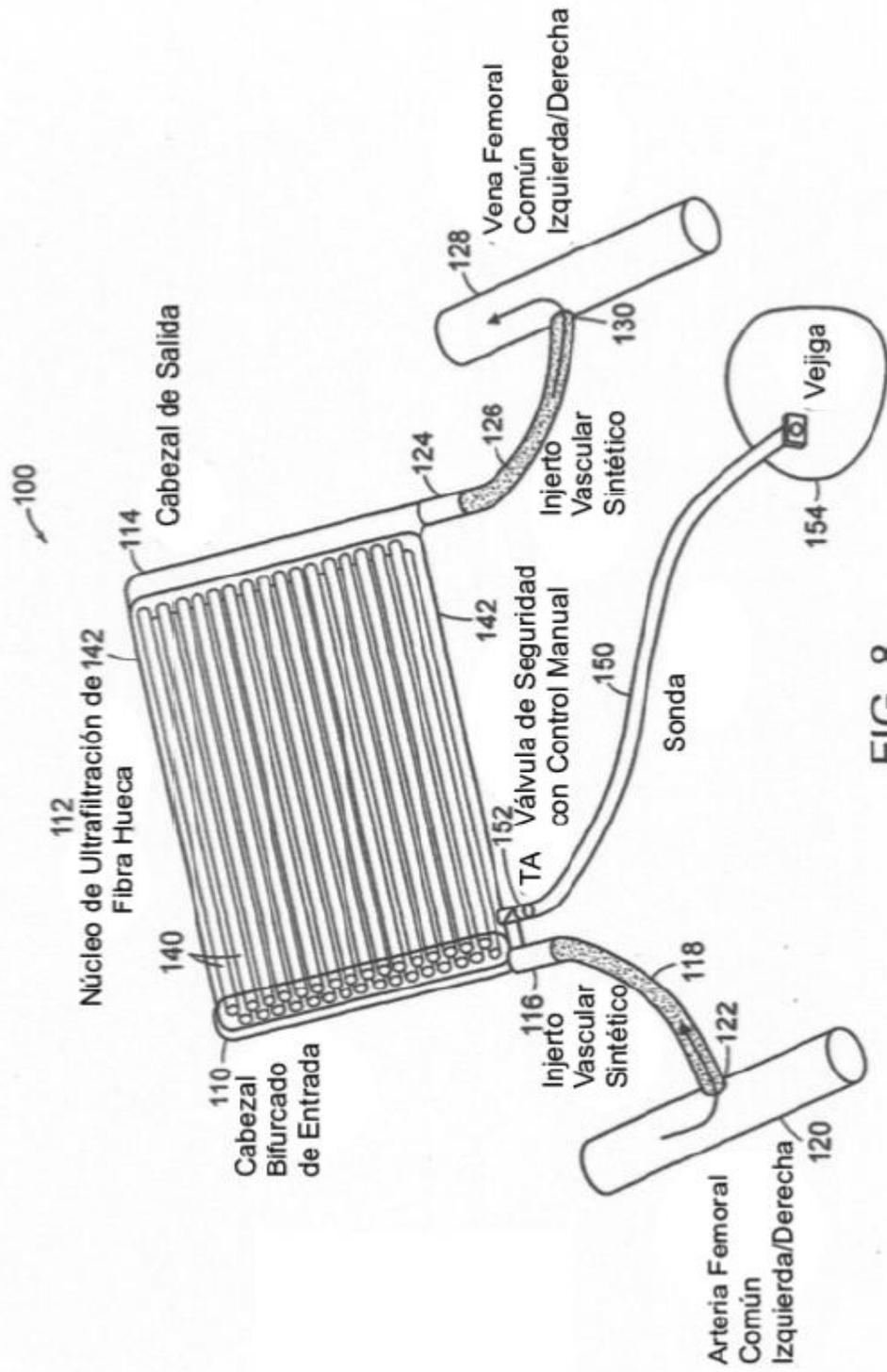
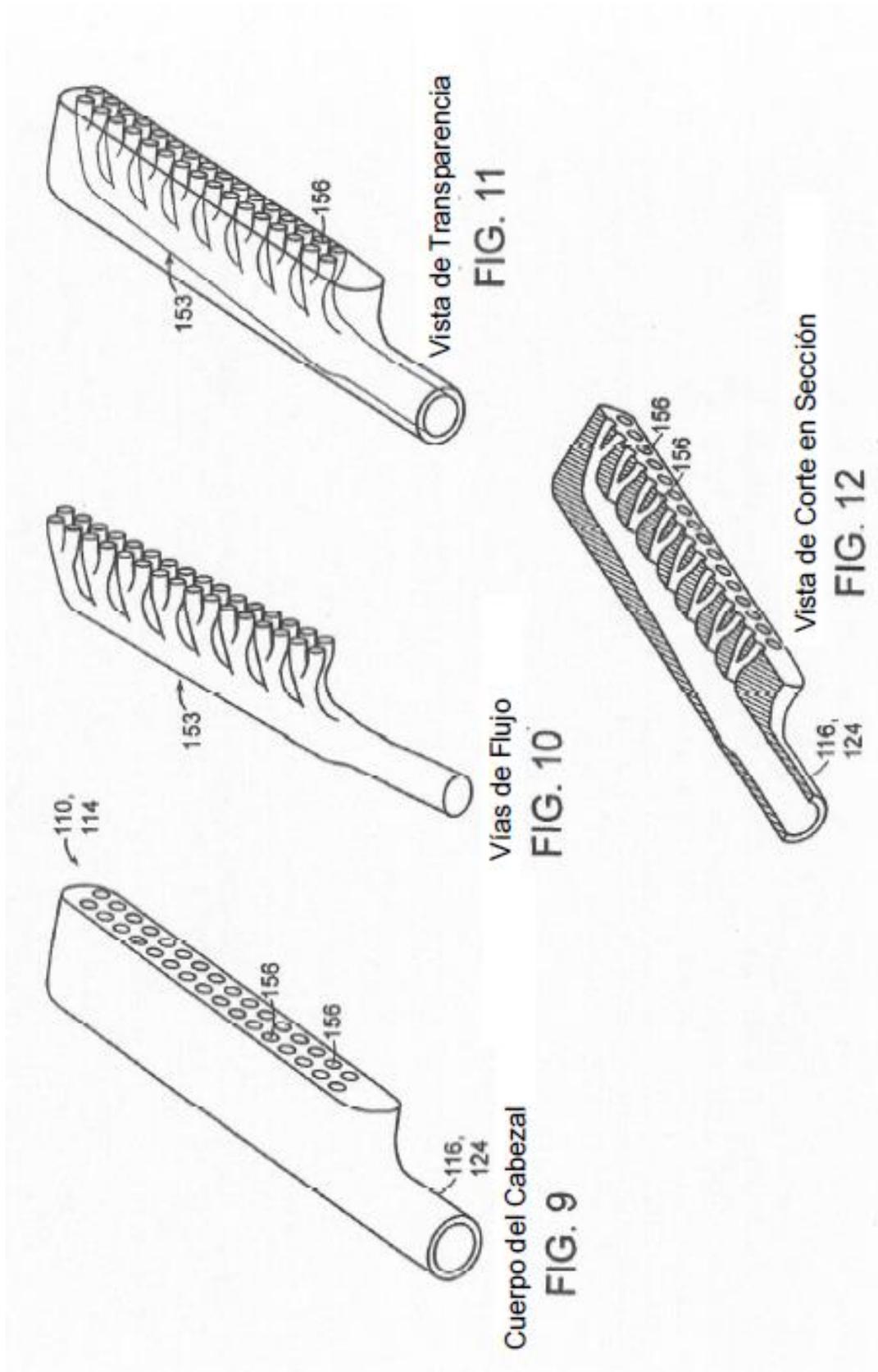


FIG. 8



Modelo de Vía de Flujo de Todo el Dispositivo

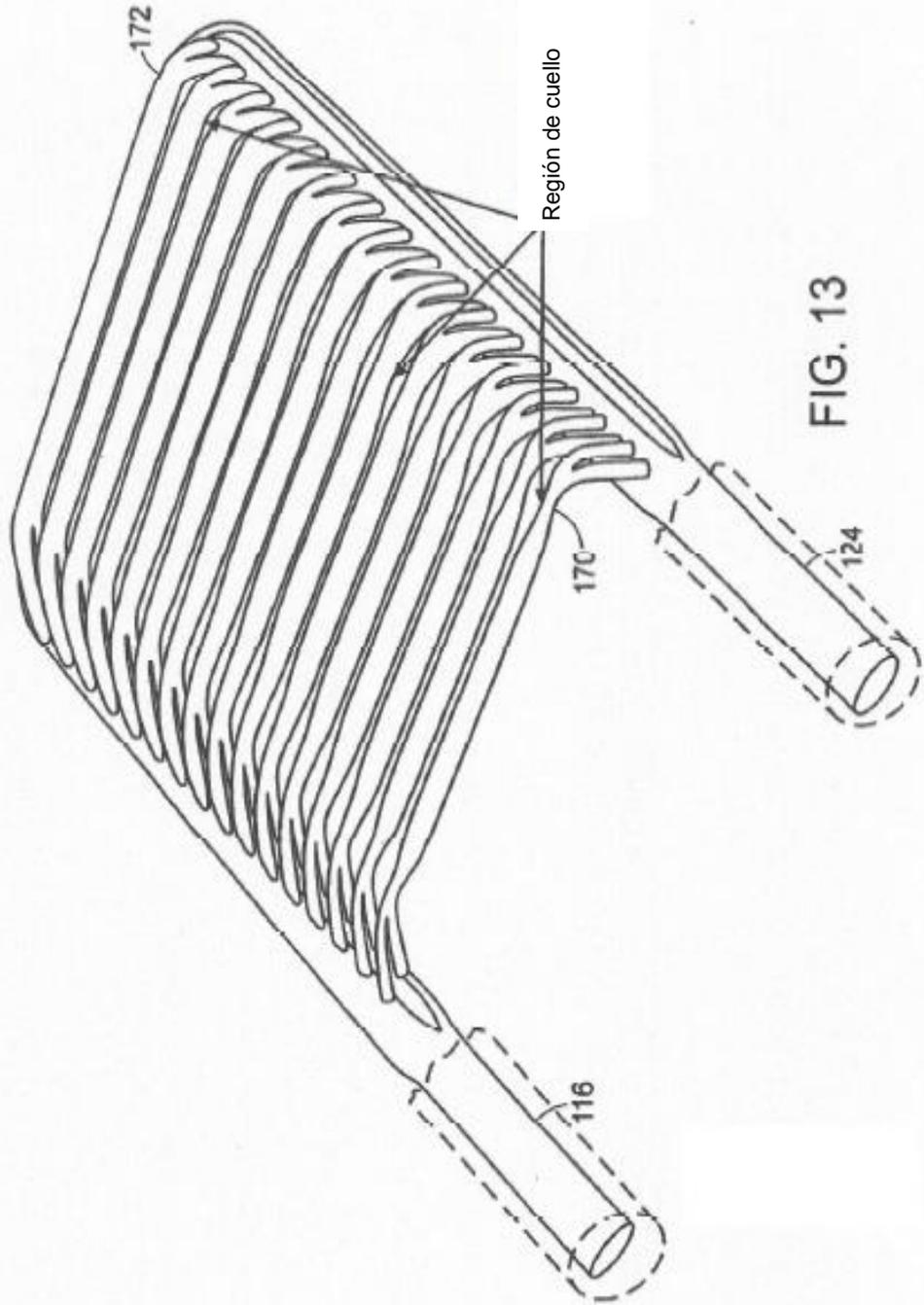


FIG. 13

Vía de Flujo que Destaca el Cuerpo del Cabezal

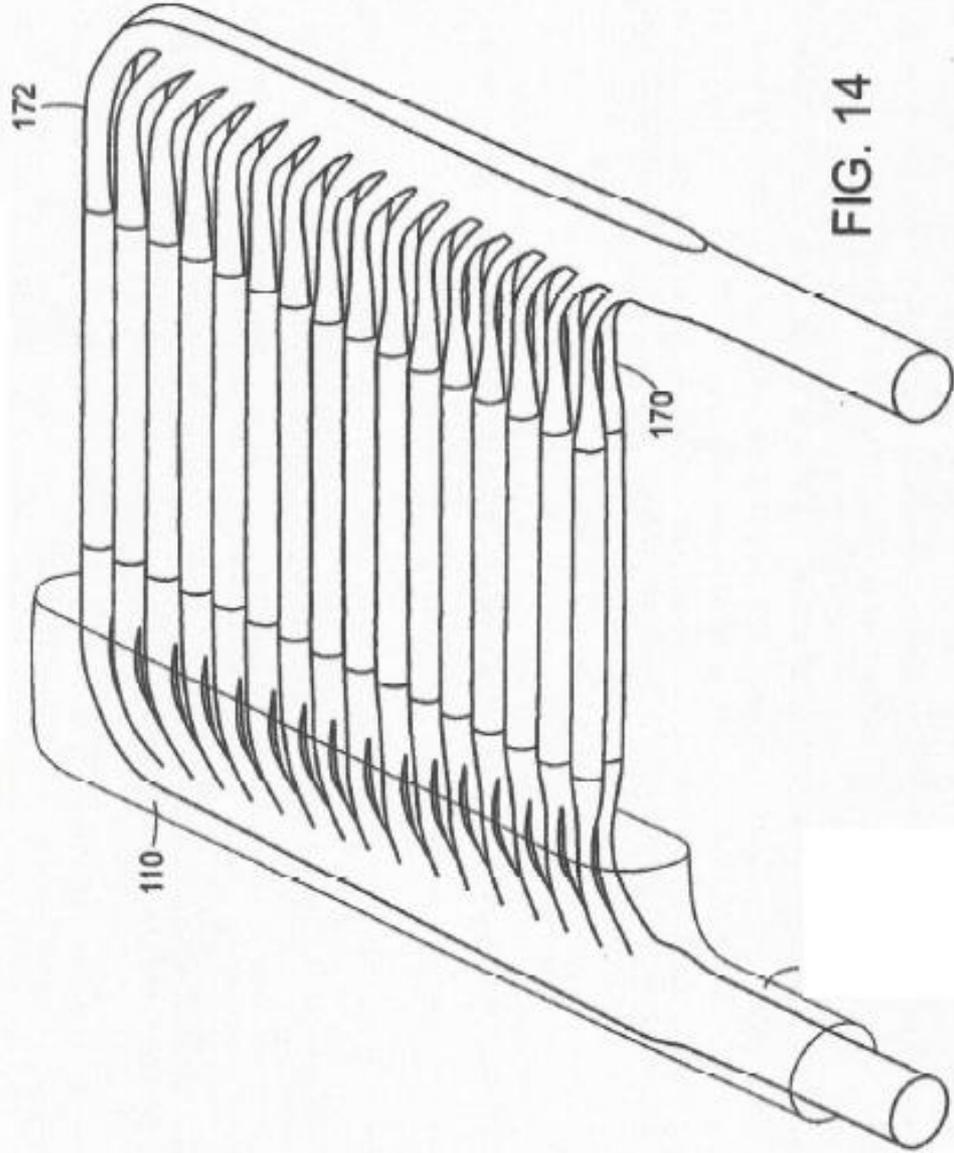


FIG. 14