

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 466**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2011 E 11743726 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2736553**

54 Título: **Gestión de sodio para sistemas de diálisis**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2016

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

DING, YUANPANG SAMUEL;
LIN, RONGSHENG y
LO, YING-CHENG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 562 466 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

Gestión de sodio para sistemas de diálisis

Antecedentes

5 La presente divulgación se refiere en líneas generales a terapias de diálisis. Más específicamente, la presente divulgación se refiere al tratamiento de sodio para sistemas de diálisis tales como riñones portátiles.

10 La hemodiálisis y la diálisis peritoneal son dos tipos de terapias de diálisis usadas habitualmente para tratar la pérdida de función renal. Un tratamiento de hemodiálisis filtra la sangre del paciente para retirar los residuos, toxinas y exceso de agua del paciente. El paciente se conecta a una máquina de hemodiálisis y la sangre del paciente se bombea a través de la máquina. Se insertan catéteres en las venas y arterias del paciente de modo que la sangre pueda fluir a y desde la máquina de hemodiálisis. La sangre pasa a través de un dializador de la máquina, que retira los residuos, toxinas y exceso de agua de la sangre en un fluido denominado dializado que también pasa a través del dializador. La sangre limpia retorna al paciente. Una gran cantidad de dializado, por ejemplo aproximadamente 120 litros, se consume para dializar la sangre durante una única terapia de hemodiálisis. El tratamiento de hemodiálisis típicamente dura varias horas y generalmente se realiza en un centro de tratamiento aproximadamente tres a cuatro veces por semana.

15 La diálisis peritoneal usa una solución de diálisis, denominada también dializado, que se infunde en la cavidad peritoneal de un paciente mediante un catéter. El dializado entra en contacto con la membrana peritoneal de la cavidad peritoneal. Durante un periodo de una o más horas, los residuos, toxinas y el exceso de agua pasa desde el torrente sanguíneo del paciente, a través de la membrana peritoneal y al dializado debido a difusión y ósmosis, es decir, se produce un gradiente osmótico a través de la membrana. El dializado consumido después se drena del paciente, retirando los residuos, toxinas y el exceso de agua del paciente. Este ciclo se repite varias veces al día.

20 Existen diversos tipos de terapias de diálisis peritoneal, incluyendo diálisis peritoneal ambulatoria continua ("CAPD"), diálisis peritoneal automatizada ("APD"), APD de flujo por oleadas y diálisis peritoneal de flujo continuo ("CFPD"). CAPD es un tratamiento de diálisis manual. El paciente conecta manualmente un catéter implantado a un drenaje, que permite que el fluido de dializado consumido drene desde la cavidad peritoneal. El paciente entonces conecta el catéter a una bolsa de dializado nuevo, infundiendo el dializado nuevo a través del catéter y al paciente. El paciente desconecta el catéter de la bolsa de dializado nuevo y permite que el dializado permanezca dentro de la cavidad peritoneal, donde tiene lugar la transferencia de residuos, toxinas y exceso de agua. Después de un periodo de permanencia de varias horas, el paciente repite el procedimiento de diálisis manual, por ejemplo, cuatro veces por día, durando cada procedimiento aproximadamente una hora. La diálisis peritoneal manual requiere una cantidad significativa de tiempo y esfuerzo por parte del paciente, lo que deja amplio margen para mejoras.

25 APD es similar a CAPD porque el tratamiento de diálisis incluye ciclos de drenaje, llenado, y permanencia. Las máquinas de APD, sin embargo, realizan los ciclos automáticamente, típicamente mientras el paciente duerme. Las máquinas de APD liberan al paciente de tener que realizar manualmente los ciclos de tratamiento y de tener que transportar pertrechos durante el día. Una máquina de APD conecta de forma fluida el catéter implantado del paciente, a una fuente de dializado nuevo, y a un drenaje de fluido. La fuente de dializado puede ser una o varias bolsas de solución estéril de dializado. La máquina de APD bombea dializado nuevo desde la fuente de dializado, a través del catéter, a la cavidad peritoneal del paciente, y permite que el dializado permanezca dentro de la cavidad de modo que pueda tener lugar la transferencia de residuos, toxinas y exceso de agua. Después de un tiempo especificado de permanencia, la máquina de APD bombea el dializado consumido desde la cavidad peritoneal, a través del catéter, hasta el drenaje. Como con el proceso manual, se producen varios ciclos de drenaje, llenado y permanencia durante la APD. Puede producirse un "último llenado" al final de un ciclo de CAPD o APD, mediante el cual el dializado permanece en la cavidad peritoneal del paciente hasta el siguiente tratamiento.

30 Tanto CAPD como APD son sistemas de tipo discontinuo en que el fluido consumido de diálisis se drena del paciente y desecha. Una alternativa a los sistemas discontinuos es un sistema de flujo por oleadas. Éste es un sistema discontinuo modificado en que una parte del fluido se retira y se reemplaza después de incrementos más de pequeños de tiempo en lugar de retirar todo el fluido del paciente después de un periodo más largo de tiempo.

35 Los sistemas de diálisis de flujo continuo, o CFPD, limpian o regeneran el dializado consumido en lugar de desecharlo. Estos sistemas bombean fluido dentro y fuera del paciente, a través de un circuito. El dializado fluye a la cavidad peritoneal a través de un lumen de catéter y desde la misma a través de otro lumen de catéter. El fluido que sale del paciente pasa a través de un dispositivo de reconstitución que retira los residuos del dializado, por ejemplo, mediante una columna de retirada de urea que emplea ureasa para convertir enzimáticamente la urea en amoniaco (por ejemplo, catión amonio). El amoniaco después se retira del dializado por adsorción antes de la reintroducción del dializado en la cavidad peritoneal. Se emplean detectores adicionales para controlar la retirada de amoniaco. Los sistemas CFPD son típicamente más complicados que los sistemas discontinuos.

40 Tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal, puede usarse tecnología "absorbente" para retirar toxinas urémicas del dializado usado y reponer los agentes terapéuticos agotados (tales como iones y/o glucosa) en el fluido tratado, de modo que pueda reutilizarse el fluido tratado para continuar la diálisis del paciente. Un absorbente

habitualmente usado está hecho de fosfato de zirconio, que se usa para retirar el amoniaco generado por la hidrólisis de urea. Típicamente, es necesaria una gran cantidad de absorbente para retirar el amoniaco generado durante los tratamientos de diálisis.

5 La ventaja principal del enfoque basado en absorbente es que se requieren volúmenes inferiores de fluido de diálisis o dializado para conseguir tratamientos de diálisis de alto volumen. Las desventajas principales de los sistemas absorbentes son el alto coste del absorbente, la cantidad de espacio necesario para alojar el absorbente, y cuestiones respecto a la pureza de la solución reciclada, ya que muchos iones quedan en el fluido después del tratamiento y es técnicamente difícil verificar la pureza. En particular, el nivel de sodio en una solución de diálisis tratada con absorbente puede llegar a ser un problema. Por ejemplo, el nivel de sodio en el dializado no debe ser mayor de 140 milimoles/l ("mM") durante la hemodiálisis para permitir la retirada de sodio del paciente.

10 El documento US 2005/0274658 desvela un sistema de diálisis que comprende un primer alojamiento que contiene un material que es capaz de descomponer la urea del dializado que fluye a través del primer alojamiento para liberar iones sodio y un segundo alojamiento que contiene un material que se une a iones sodio del dializado que fluye a través del segundo alojamiento. El primer y segundo alojamiento están en comunicación fluida uno con el otro de modo que el dializado fluya desde un dializador a través del primer alojamiento, el segundo alojamiento y después de vuelta al dializador. Un material adecuado en el segundo alojamiento es una resina de intercambio iónico de lecho mixto que contiene una resina de intercambio catiónico y una resina de intercambio aniónico.

Sumario

20 La presente divulgación se refiere a cartuchos mejorados de diálisis para el tratamiento de sodio así como procedimientos para proporcionar diálisis a un paciente. En una realización, la presente divulgación proporciona un aparato para tratamiento de diálisis que comprende un primer y segundo trayectos de flujo de fluido en una disposición paralela. El primer trayecto de flujo de fluido contiene una primera resina de intercambio catiónico, donde más del 90 % de los sitios de intercambio de la primera resina de intercambio catiónico están poblados con iones hidrógeno, y el segundo trayecto de flujo de fluido contiene una segunda resina de intercambio catiónico, donde más del 90 % de los sitios de intercambio de la segunda resina de intercambio catiónico está poblados con iones sodio. Una relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico en comparación con la segunda resina de intercambio catiónico varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. El aparato puede incluir adicionalmente, en asociación con el primer y segundo trayectos de flujo de fluido, al menos una capa de material tal como ureasa, óxido de zirconio, carbono o una combinación de los mismos.

30 En otra realización, el aparato incluye adicionalmente un tercer trayecto de flujo de fluido en disposición de flujo sustancialmente paralelo con dichos primero y segundo trayectos de flujo de fluido, comprendiendo dicho tercer trayecto una resina de intercambio aniónico. De aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de los sitios de intercambio de la resina de intercambio aniónico están poblados con iones carbonato o bicarbonato. La relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico en comparación con la resina de intercambio aniónico puede variar de aproximadamente 1:0 a aproximadamente 1:2. En asociación con el primero, segundo y tercer trayectos de flujo de fluido, el aparato puede incluir al menos una capa seleccionada entre el grupo que consiste en una capa de ureasa, una capa de óxido de zirconio, una capa de carbono y combinaciones de los mismos.

40 También se describe un procedimiento para tratar el sodio durante una terapia de diálisis. El procedimiento incluye hacer circular un fluido de diálisis consumido en un circuito de fluido que incluye un cartucho de diálisis que incluye un primer trayecto de flujo de fluido que tiene una primera resina de intercambio catiónico, donde más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones hidrógeno, y un segundo trayecto de flujo de fluido que tiene una segunda resina de intercambio catiónico, donde más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones sodio. El segundo trayecto de flujo de fluido está en una disposición de flujo paralelo con el primer trayecto de flujo de fluido. El procedimiento incluye adicionalmente retirar iones en el fluido de diálisis con el cartucho para producir un fluido de diálisis regenerado, y recircular el fluido de diálisis regenerado de vuelta a un paciente.

Un procedimiento incluye suplementar el fluido de diálisis regenerado con un componente de diálisis tal como calcio, magnesio, potasio, acetato, bicarbonato o una combinación de los mismos.

50 Una ventaja de la presente divulgación es proporcionar un cartucho de limpieza de fluido de diálisis mejorado para proporcionar tratamiento de sodio.

Otra ventaja de la presente divulgación es proporcionar un procedimiento mejorado para tratar los niveles de sodio en cartuchos portátiles de diálisis incluyendo cartuchos que emplean tecnología de limpieza de absorbente o fluido consumido.

Otra ventaja más de la presente divulgación es proporcionar un procedimiento mejorado para proporcionar diálisis.

55 Otra ventaja más de la presente divulgación es proporcionar un cartucho de limpieza de fluido de diálisis mejorado que puede usarse en un sistema de diálisis de un único circuito o múltiples circuitos.

Una ventaja alternativa de la presente divulgación es proporcionar una resina mejorada para un cartucho absorbente a usarse en un sistema de diálisis.

En el presente documento se describen características y ventajas adicionales, y serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras.

5 **Breve descripción de las figuras**

La FIG. 1 ilustra un cartucho de diálisis para proporcionar tratamiento de sodio en una realización de la presente divulgación.

La FIG. 2 ilustra un cartucho de diálisis para proporcionar tratamiento de sodio en una segunda realización de la presente divulgación.

10 La FIG. 3 ilustra un cartucho de diálisis para proporcionar tratamiento de sodio en una tercera realización de la presente divulgación.

Las FIG. 4A a 4D son ilustraciones esquemáticas de los cartuchos de diálisis usados en diversas tecnologías de tratamiento por diálisis.

15 La FIG. 5 muestra un gráfico de las curvas de elución de sodio y amonio de una columna de fosfato de zirconio en forma ácida.

La FIG. 6 muestra un gráfico de las curvas de elución de sodio y amonio de una columna de fosfato de zirconio en forma sódica.

La FIG. 7 muestra un gráfico de las curvas de elución de sodio y amonio de las columnas combinadas de fosfato de zirconio.

20 La FIG. 8 muestra un gráfico de las curvas de elución de bicarbonato y pH de las columnas combinadas de fosfato de zirconio.

Descripción detallada

Sistemas y procedimientos

25 La presente divulgación se refiere a sistemas mejoras de diálisis que en general reutilizan y/o reponen el fluido de diálisis consumido para proporcionar tratamiento de sodio así como procedimientos para proporcionar diálisis a un paciente. Los sistemas y procedimientos de diálisis pueden usarse e implementarse en diversas tecnologías de hemodiálisis y diálisis peritoneal tales como, por ejemplo, las descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 5.244.568; 5.350.357; 5.662.806; 6.592.542; y 7.318.892. Las tecnologías de hemodiálisis y diálisis peritoneal pueden diseñarse y configurarse para centros médicos e implementarse con tratamientos de diálisis en el centro o en casa. Los sistemas y procedimientos de diálisis pueden usarse adicionalmente en sistemas portátiles de diálisis tales como, por ejemplo, riñones artificiales portátiles en que un paciente puede moverse libremente durante la diálisis. Los dispositivos portátiles de diálisis también pueden abarcar dispositivos transportables de diálisis (por ejemplo, dispositivos de diálisis que tienen el tamaño para transportarse por un usuario), que no necesitan fijarse en un lugar tal como un hospital. Se describen ejemplos no limitantes de sistemas portátiles de diálisis en las patentes de Estados Unidos n.º 5.873.853; 5.984.891; y 6.196.992 y las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 2007/0213665 y 2008/0051696.

40 Con referencia ahora a los dibujos y en particular a la FIG. 1, se ilustra una realización de un sistema de diálisis 2 de la presente divulgación. El sistema de diálisis 2 incluye un cartucho 10 que tiene una entrada 12 y una salida 14. El cartucho 10 incluye una primera columna 20 que tiene una primera resina de intercambio catiónico 22 (círculos sólidos) en que más del 90 % de los sitios de intercambio está poblados con iones hidrógeno (por ejemplo, en forma ácida). El cartucho 10 incluye adicionalmente una segunda columna 30 que tiene una segunda resina de intercambio catiónico 32 (círculos vacíos) en que más del 90 % de los sitios de intercambio está poblados con iones sodio (por ejemplo, en forma neutra). La segunda columna 30 puede separarse de la primera columna 20 usando cualquier barrera adecuada 34 tal como, por ejemplo, una barrera impermeable de plástico. La segunda columna 30 puede ser paralela a la primera columna 20. La relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico 22 contenida en la primera columna 20 en comparación con la segunda resina de intercambio catiónico 32 contenida en la segunda columna 30 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5.

50 Como se usa en el presente documento, el término "paralelo" puede indicar paralelo, aproximadamente paralelo, sustancialmente paralelo, o uno al lado del otro. Como se usa en el presente documento, la expresión "capacidad total de intercambio iónico" puede indicar la cantidad teórica de iones intercambiables por unidad de volumen de una resina de intercambio iónico. Por ejemplo, la capacidad total de intercambio iónico (por ejemplo, en unidades de mili-equivalentes ("mEq")) de una columna que tiene una resina de intercambio iónico es la capacidad específica de intercambio iónico (por ejemplo, en mEq/gramo) de la resina multiplicada por la cantidad de resina (por ejemplo, en gramos) en la columna.

55 En una realización, la primera resina de intercambio catiónico 22 y la segunda resina de intercambio catiónico 32 son resinas de fosfato de zirconio. Se ha descubierto sorprendentemente que la forma en su mayor parte o completamente neutralizada con sodio de fosfato de zirconio libera un nivel casi constante de iones sodio de la resina de intercambio catiónico. También se proporciona una forma en su mayor parte o completamente ácida de

fosfato de zirconio y retira todo o un cierto nivel constante de sodio del dializado. En otras palabras, se encuentra que la concentración de sodio en el fluido efluente de la primera columna 20 tiene un nivel casi constante pero reducido de sodio respecto al fluido afluente, y se encuentra que la concentración de sodio del fluido efluente de la segunda columna 30 tiene un nivel casi constante pero aumentado de sodio respecto al fluido afluente.

5 Combinando la primera columna 20 y la segunda columna 30 en paralelo, puede obtenerse una relación óptima de caudal volumétrico de dializado en estas dos columnas que proporciona un nivel diana y constante de concentración de sodio a mantenerse en el dializado efluente que abandona el cartucho 10. El caudal volumétrico (por ejemplo, en unidades de volumen/tiempo tal como mililitros por minuto ("ml/min") o ml por segundo ("ml/s")) del fluido en la primera columna 20 respecto al caudal volumétrico en la segunda columna 30 puede ajustarse para proporcionar un fluido efluente diana que tiene una concentración de sodio casi constante y cercana a la diana deseable. Por ejemplo, una concentración diana de sodio en el dializado regenerado durante hemodiálisis es aproximadamente 140 mM. Una concentración diana ejemplar de sodio en el dializado regenerado durante diálisis peritoneal es aproximadamente 132 mM.

15 El caudal volumétrico del fluido en la primera columna 20 respecto al caudal volumétrico en la segunda columna 30 puede ajustarse estableciendo las áreas superficiales de entrada 44 y 46 una respecto a la otra para formar caudales volumétricos relativos deseables en las columnas 20 y 30, respectivamente. Asumiendo que la densidad de la resina de intercambio 22 y la resina de intercambio 32 son casi iguales y que la capa de ureasa 40 está distribuida uniformemente corriente arriba de las columnas 20 y 30, la velocidad del fluido que fluye a través de las columnas 20 y 30 debe ser igual; es decir, la presión dentro del cartucho 10 debe ser uniforme. La mayor área superficial de sección transversal de la columna 30 respecto a la columna 20, en combinación con la velocidad uniforme del flujo, creará un aumento global en el caudal volumétrico en la columna más grande 30 que en la columna más pequeña 20. Debe apreciarse, sin embargo, que en una base de partícula de resina por partículas de resina, la velocidad de flujo que una partícula en cada columna 20 y 30 encuentra es casi igual debido a la velocidad uniforme. Otro modo de decir esto es que un centímetro cúbico de resina 22 y un centímetro cúbico de resina 32 encontrarán la misma velocidad de flujo de fluido de diálisis consumido. En esta realización entonces la limpieza eficaz de dializado efluente se consigue proporcionando más volumen o masa de una de la resina 22 y resina 32 y una velocidad constante a través de una sección transversal dada de cartucho 10.

20 En otra realización, la velocidad de efluente que fluye a través de un centímetro cúbico de resina 22 se varía respecto a una velocidad de caudal de efluente a través de un centímetro cúbico de resina 32, variando de este modo un caudal volumétrico de las dos resinas incluso si la masa o volumen global de la resina 22 y la resina 32 en el cartucho 10 son iguales. La velocidad de flujo puede variarse de diferentes modos. En un modo, la velocidad de flujo se varía seleccionando las densidades respectivas de compactación de los materiales de la primera columna 20 y la segunda columna 30 mostradas en la FIG. 1, de modo que es relativamente más fácil que fluya a través de una columna en oposición a la otra columna. Esto permite diferentes caudales volumétricos a través de cada columna 20 y 30 incluso si las columnas tienen el mismo volumen.

30 Otro modo para variar la velocidad es colocar un limitador de caudal (por ejemplo, una sección más estrecha del tubo) a la entrada o la salida de una o ambas columnas 20 y 30 para controlar el caudal volumétrico relativo entre las columnas.

35 Un modo adicional para variar la velocidad relativa es proporcionar válvulas de entrada que controlen el flujo de fluido en la primera columna 20 permitiendo de este modo el ajuste del caudal volumétrico del fluido en la primera columna 20 respecto al caudal volumétrico en la segunda columna 30. Por ejemplo, la barrera 34 podría ampliarse toda la distancia hasta la pared de entrada 12. Aquí, aún se proporciona la capa de ureasa 40, pero dividida entre las dos columnas 20 y 30. La entrada 12 entonces está dividida en dos entradas, una para cada columna 20 y 30. Cada una de las entradas divididas está provista con una válvula de entrada especializada, solamente una de las cuales está abierta en cualquier momento dado. Las válvulas de entrada pueden activarse y desactivarse para proporcionar diferentes tiempos de abertura porcentual (por ejemplo, abertura del sesenta por ciento para la columna 30 frente a abertura del cuarenta por ciento para la columna 20, que provoca un caudal de casi 3:2 a través de la columna 30 frente a la columna 20 suponiendo casi la misma presión de entrada a ambas válvulas). Como alternativa, las dos válvulas de entrada especializadas pueden remplazarse con una válvula de conmutación que está configurada para dirigir el flujo a las columnas 20 y 30 en una base proporcional al tiempo. En otra realización, las válvulas de entrada son válvulas de orificio variable que se ajustan individualmente para crear los caudales volumétricos relativos deseados en la columna 20 frente a la columna 30. En cualquier caso, respecto a la válvula, debe apreciarse que las columnas 20 y 30 no tienen que tener tamaños diferentes para conseguir diferentes caudales.

40 En otra realización, la primera resina de intercambio catiónico 22 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidrógeno, y la segunda resina de intercambio catiónico 32 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones sodio. En una realización alternativa, la primera resina de intercambio catiónico 22 tiene más del 99 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidrógeno, y la segunda resina de intercambio catiónico 32 tiene más del 99 % de los sitios de intercambio poblados con iones sodio.

60

Como se muestra adicionalmente por la FIG. 1, el cartucho de diálisis 10 puede incluir una o más de una capa de ureasa 40, una capa de óxido de zirconio 50 y/o una capa de carbono 60 en cualquier forma adecuada (por ejemplo, perlas, partículas, etc.). La capa de ureasa 40 en la realización ilustrada se proporciona como la más cercana a la entrada 12. La capa de ureasa 40 puede estar seguida de la primera columna 20 y la segunda columna 30 como se muestra. La capa de óxido de zirconio 50 puede seguir a la primera columna 20 y la segunda columna 30. La capa de carbono 60 puede ser la más cercana a la salida 14.

Aunque se muestra un orden específico de diferentes capas en el cartucho de diálisis 10 en la FIG. 1, debe apreciarse que la capa de ureasa 40, la capa de óxido de zirconio 50 y/o la capa de carbono 60 pueden disponerse en otros órdenes adecuados para optimizar el rendimiento del sistema de diálisis 2 de acuerdo con los objetivos del usuario. Además, pueden usarse capas permeables 46, 52 y 62 para separar cualquiera de las capas mencionadas anteriormente en el cartucho 10. Las capas permeables 46, 52 y 62 pueden fabricarse a partir de cualquier material adecuado permeable a fluidos tal como, por ejemplo, papel de filtro o un material hidrófilo. Además, si se desea, puede proporcionarse cualquiera de la capa de ureasa 40, capa de óxido de zirconio 50, o capa de carbono 60 en un cartucho o recipiente diferente para permitir el remplazo de una o más capas independientemente.

Durante el uso del sistema de diálisis 2, una bomba 78, tal como una bomba de membrana o peristáltica, bombea el fluido de diálisis consumido o efluente a través de la línea 80 y en la entrada 12 del cartucho de diálisis 10. El fluido de diálisis consumido pasa a través de las diferentes capas del cartucho de diálisis 10, de modo que cada capa retira uno o más compuestos del efluente desde la corriente de fluido de diálisis consumido introducida a través de la línea 80. Una corriente de diálisis regenerada sale en la salida 14 del cartucho de diálisis 10 a través de la línea de dializado regenerado 82. Uno cualquiera o más componentes suplementarios de diálisis, tales como calcio, magnesio, potasio, bicarbonato, acetato y/u otro electrolito adecuado, puede añadirse desde una o más fuentes 70 mediante una o más bombas de sustitución 72, que pueden ser cualquier tipo descrito para la bomba 78, a la línea de diálisis regenerada 82 después de que el fluido de diálisis regenerado haya salido del sistema de diálisis 2.

El controlador 4 controla las bombas 72 y 78 según lo necesario para alcanzar la dosis deseada de aditivos y para conseguir el flujo deseado a través del cartucho 10, respectivamente. El controlador 4, como todos los controladores analizados en el presente documento, puede incluir uno o más procesadores y memorias y puede controlar otros elementos del sistema de diálisis 2 de las FIG. 4A a 4D o puede ser un controlador relegado a un controlador de supervisión o unidad de controlar del sistema de diálisis 2. Otras características del sistema de diálisis 2 (así como cualquiera de los sistemas del presente documento) pueden incluir el control de componentes para la mezcla de dializado, el calentamiento de dializado, el control del flujo y del volumen de dializado (por ejemplo, a y desde un dializador o hemofiltro del paciente) y el control de ultrafiltración.

El régimen de flujo del sistema 2 de la FIG. 1 se ha simplificado para resaltar ciertas características. Debe apreciarse que las líneas de diálisis 80 y 82 pueden equiparse con uno o más componentes de control o vigilancia incluyendo uno o más de un calibre de presión, medidor de flujo, sonda de conductividad (por ejemplo, compensada por temperatura) y/o válvula.

Con referencia a la FIG. 2, se ilustra otra realización de la presente divulgación por el sistema de diálisis 100. El sistema de diálisis 100 incluye un cartucho 110 que tiene una entrada 112 y una salida 114. El cartucho 110 incluye una columna 120 que contiene una mezcla de una primera resina de intercambio catiónico 122 (círculos sólidos) en que más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones hidrógeno y una segunda resina de intercambio catiónico 132 (círculos vacíos) en que más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones sodio. La relación de capacidad de total de intercambiador iónico de la primera resina de intercambio catiónico 122 en comparación con la segunda resina de intercambio catiónico 132 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5.

En otra realización, la primera resina de intercambio catiónico 122 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidrógeno, y la segunda resina de intercambio catiónico 132 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones sodio. En otra realización alternativa, la primera resina de intercambio catiónico 122 tiene más del 99 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidrógeno, y la segunda resina de intercambio catiónico 132 tiene más del 99 % de los sitios de intercambio poblados con iones sodio.

Como se muestra adicionalmente por la FIG. 2, el sistema 100 puede incluir una o más de una capa de ureasa 140, una capa de óxido de zirconio 150 y/o una capa de carbono 160 en cualquier forma adecuada. En la realización ilustrada, la capa de ureasa 140 es la más cercana a la entrada 112. La capa de ureasa puede estar seguida de la columna 120. La capa de óxido de zirconio 150 puede seguir a la columna 120. La capa de carbono 160 puede ser la más cercana a la salida 114.

Aunque se muestra un orden específico de diferentes capas en el cartucho de diálisis 100 en la FIG. 2, debe apreciarse que la capa de ureasa 140, la capa de óxido de zirconio 150 y/o la capa de carbono 160 pueden disponerse en otros órdenes adecuados para optimizar el rendimiento del sistema 100 de acuerdo con los objetivos del usuario. Además, pueden usarse capas permeables 142, 152 y 162 para separar cualquiera de las capas mencionadas anteriormente en el cartucho 110. Las capas permeables 142, 152 y 162 pueden fabricarse a partir de cualquier material adecuado permeable a fluidos tal como, por ejemplo, papel de filtro o un material hidrófilo.

Además, si se desea, cualquiera de la capa de ureasa 140, la capa de óxido de zirconio 150, o la capa de carbono 160 puede proporcionarse en un cartucho o recipiente diferente para permitir el remplazo de una o más capas independientemente.

5 Durante el uso del sistema de diálisis 100, una bomba 178, tal como una bomba de membrana o peristáltica, bombea el fluido de diálisis consumido o efluente a través de la línea 180 para que entre en la entrada 112 del cartucho de diálisis 110. El fluido de diálisis consumido pasa a través de las diferentes capas del cartucho de diálisis 110, de modo que cada capa retira uno o más compuestos del efluente desde la corriente de fluido de diálisis consumido introducida a través de la línea 180. Una corriente de diálisis regenerada sales de la salida 114 del cartucho de diálisis 110 a través de la línea de dializado regenerado 182. Puede añadirse uno o más suplementos
10 de diálisis tales como calcio, magnesio, potasio, bicarbonato, acetato y/u otros electrolitos adecuados desde una o más fuentes 170 mediante una o más bombas de sustitución 172, que pueden ser cualquier tipo descrito para la bomba 178, a la línea de dializado regenerado 182 después de que fluido de diálisis regenerado haya salido del sistema de diálisis 100.

15 El controlador 104 controla las bombas 172 y 178 según lo necesario para alcanzar la dosis deseada de aditivos y para conseguir el flujo deseado a través del cartucho 110, respectivamente. El controlador 104 puede incluir uno o más procesadores y memorias y, cuando se usa el sistema de diálisis 100, puede controlar los otros elementos del sistema de diálisis 100 de las FIG. 4A a 4D. El controlador 104 y el sistema 100 pueden incluir cualquiera de las alternativas analizadas anteriormente para el controlador 4 y el sistema de diálisis 2, respectivamente. Por ejemplo,
20 puede proporcionarse una válvula de activación/desactivación o de restricción u orificio variable, regulador de flujo o caudalímetro, que proporciona retroalimentación al controlador 4, en la línea 180 para controlar el caudal a través del cartucho 110 según se desee.

Con referencia a la FIG. 3, se ilustra una realización alternativa adicional de la presente divulgación por el sistema de diálisis 200. El sistema de diálisis 200 incluye un cartucho 210 que tiene una pluralidad de entradas de fluido 212 y una salida de fluido 214. El cartucho 210 incluye una primera columna 220, una segunda columna 224 y una
25 tercera columna 230. La primera columna 220, la segunda columna 224 y la tercera columna 230 pueden estar separadas por cualquier barrera adecuada 228 y 234, respectivamente, tal como, por ejemplo, una pared de plástico.

30 La primera columna 220 se llena con una resina de intercambio aniónico 222 (triángulos) en que de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de los sitios de intercambio están poblados con iones carbonato o bicarbonato y de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de los sitios de intercambio están poblados con iones hidróxido. La segunda columna 224 se llena con una primera resina de intercambio catiónico 226 (círculos sólidos) en que más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones hidrógeno. La tercera columna 230 se llena con una segunda resina de intercambio catiónico 232 (círculos vacíos) en que más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones sodio. La primera columna 220, la
35 segunda columna 224 y la tercera columna 230 pueden ser de aproximadamente la misma longitud y ser aproximadamente paralelas entre sí.

40 La forma ácida de la resina de intercambio catiónico liberará iones hidrógeno (hidronio) y puede absorber la mayoría de los cationes metálicos y los iones amonio. Los tipos de iones carbonato o bicarbonato de la resina de intercambio aniónico liberarán los aniones iones carbonato o bicarbonato y pueden absorber aniones cloruro, nitrato y sulfato, pero no retirarán significativamente aniones bicarbonato o acetato.

45 En una realización, la relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico 226 contenida en la segunda columna 224 en comparación con la segunda resina de intercambio catiónico 232 contenida en la tercera columna 230 varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. Ajustando el caudal del fluido en la tercera columna 230 respecto al caudal de fluido en segunda columna 224, el fluido efluente combinado puede tener una concentración de sodio casi constante y cercana a la diana deseable. El caudal en la segunda
50 columna 224 respecto al caudal de fluido en la tercera columna 230 puede controlarse en una base de velocidad fija o volumen fijo (velocidad variable) como se ha descrito anteriormente para las columnas 20 y 30 de la FIG. 1. En el caso de velocidad fija, el área de sección transversal de la columna 224 se establece respecto al área de sección transversal de la columna 230 para crear un diferencial deseado de caudal volumétrico global a través de las columnas completas 224 y 230.

55 Si se desea variar la velocidad de flujo a través de un volumen fijo (por ejemplo, un cm^3) de resina 232 frente a un volumen fijo (por ejemplo, un cm^3) de resina 226, entonces puede usarse una o más de las estructuras y procedimientos descritos anteriormente para la FIG. 1. Por ejemplo, puede variarse la restricción de la línea de entrada 242 respecto a la restricción de la línea de entrada 244. La velocidad de fluido que entra en cada columna 224 y 230 multiplicada por el área de sección transversal de cada columna establece el caudal a través de la columna. De nuevo, las áreas de sección transversal de las columnas 224 y 230 pueden ser iguales. Las velocidades variadas a partir de las restricciones variables de las líneas 242 y 244 causarían que el caudal volumétrico entonces varíe en cada columna 224 y 230.

Como alternativa, las barreras 228 y 234 se amplían toda la distancia hasta la pared de entrada para la entrada 212. Se proporciona una entrada diferente 212 para cada columna 224 y 230. Cada columna 224 y 230 tiene válvulas diferentes. La velocidad de fluido en cada columna 224 y 230 se controla individualmente secuenciando cada válvula (si se proporcionan válvulas de activación/desactivación) a una frecuencia deseada o estableciendo los orificios variables (si las válvulas son válvulas de orificio variable) a diferentes configuraciones deseadas.

En otra realización, la relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico 226 contenida en la segunda columna 224 en comparación con la resina de intercambio aniónico 222 contenida en la primera columna 220 varía de aproximadamente 1:0 a aproximadamente 1:2. Si se encuentra que el pH de la solución de los fluidos efluentes combinados desde la segunda columna 224 y la tercera columna 230 es ácido, los caudales del fluido en la primera columna 220 pueden ajustarse respecto al caudal en la segunda columna 224 y la tercera columna 230 (por ejemplo, mediante la válvula 216) para ajustar el pH del fluido efluente combinado a un intervalo deseado (por ejemplo, aproximadamente 7). La válvula 216, como las otras válvulas descritas en el presente documento, puede ser una válvula de activación/desactivación que se secuencia para conseguir un caudal volumétrico unitario deseado dentro de la columna 220 o puede ser una válvula de orificio variable que se abre o cierra una cantidad que consigue un caudal volumétrico unitario deseado. Las válvulas 216 y 218, como cualquier otra válvula analizada en el presente documento, puede estar controlada electrónicamente con un controlador asociado, por ejemplo, el controlador 204 de la FIG. 3.

En una realización, la primera resina de intercambio catiónico 226 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidrógeno, la segunda resina de intercambio catiónico 232 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones sodio, y la resina de intercambio aniónico 222 tiene más del 95 % de los sitios de intercambio poblados con iones carbonato o bicarbonato. En otra realización, la primera resina de intercambio catiónico 222 tiene más del 99 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidrógeno, la segunda resina de intercambio catiónico 232 tiene más del 99 % de los sitios de intercambio poblados con iones sodio, y la resina de intercambio aniónico 222 tiene de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % de los sitios de intercambio poblados con iones carbonato o bicarbonato y de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % de los sitios de intercambio poblados con iones hidróxido.

Como se muestra adicionalmente por la FIG. 3, el cartucho de diálisis 200 puede incluir una o más de una capa de ureasa 240, una capa de óxido de zirconio 250 y/o una capa de carbono 260 en cualquier forma y combinación adecuada. En la realización ilustrada, la capa de ureasa 240 está posicionada la más cercana a las entradas 212. En una realización, la capa de ureasa 240 está seguida de la tercera columna 230 y la segunda columna 224, que contienen resinas de intercambio catiónico que pueden retirar los iones amonio generados por la capa de ureasa 240. La capa de óxido de zirconio 250 puede seguir a la primera columna 220, la segunda columna 224 y la tercera columna 230. La capa de carbono 260 está posicionada la más cercana a la salida 214.

Aunque se muestra un orden específico de diferentes capas en el cartucho de diálisis 200 en la FIG. 3, debe apreciarse que la capa de ureasa 240, la capa de óxido de zirconio 250 y/o la capa de carbono 260 pueden disponerse en otros órdenes adecuados para optimizar el rendimiento del cartucho de diálisis 200 de acuerdo con los objetivos del usuario. Además, pueden usarse capas permeables 214, 252 y 262 para separar cualquiera de las capas mencionadas anteriormente en el cartucho 110. Las capas permeables 214, 252 y 262 pueden fabricarse a partir de cualquier material adecuado permeable a fluidos tal como, por ejemplo, papel de filtro o una membrana hidrófila. Además, si se desea, cualquiera de la capa de ureasa 240, la capa de óxido de zirconio 250, o la capa de carbono 260 puede proporcionarse en un cartucho o recipiente diferente para permitir el remplazo de una o más capas independientemente.

Durante el uso del sistema de diálisis 200, una bomba 278, tal como una bomba de membrana o peristáltica, bombea fluido de diálisis consumido o efluente a través de la línea 280 de modo que entre en las entradas 212 del cartucho de diálisis 210. El fluido de diálisis consumido pasa a través de las diferentes capas del cartucho de diálisis 210, de modo que cada capa retira uno o más compuestos del efluente desde la corriente de fluido de diálisis consumido introducida a través de la línea 280. Una corriente de diálisis regenerada sale en la salida 214 del cartucho de diálisis 210 a través de la línea de dializado regenerado 282. Puede añadirse uno o más suplementos adecuados de diálisis tales como calcio, magnesio, potasio, bicarbonato, acetato y/u otros electrolitos adecuados desde una o más fuentes 270 mediante una o más bombas de sustitución 272, que pueden ser cualquier tipo descrito para la bomba 278, a la línea de diálisis regenerada 282 después de que el fluido de diálisis regenerado haya salido del sistema de diálisis 200.

El controlador 204 controla las bombas 272 y 278 según lo necesario para alcanzar la dosis deseada de aditivos y para conseguir el flujo deseado a través del cartucho 210, respectivamente. El controlador 204 puede incluir uno o más procesadores y memorias como se ha analizado en el presente documento para controlar los otros elementos del sistema de diálisis 200 de las FIG. 4A a 4D. El controlador 204 y el sistema de diálisis 200 pueden incluir cualquiera de las alternativas analizadas anteriormente para el controlador 4 y el sistema de diálisis 2, respectivamente.

Metodología

A la luz de los sistemas y cartuchos analizados en el presente documento, se proporciona un procedimiento para tratar el sodio durante una terapia de diálisis. El procedimiento incluye hacer circular un fluido de diálisis consumido en un circuito de fluido que incluye un sistema de diálisis que tiene un cartucho de diálisis que tiene una primera columna con una primera resina de intercambio catiónico, donde más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones hidrógeno y una segunda columna que tiene una segunda resina de intercambio catiónico, donde más del 90 % de los sitios de intercambio están poblados con iones sodio. La segunda columna puede estar paralela a la primera columna. El procedimiento incluye adicionalmente retirar iones del fluido de diálisis con el cartucho para producir un fluido de diálisis regenerado, y hacer recircular el fluido de diálisis regenerado de vuelta a un paciente.

Pueden usarse cartuchos de diálisis 10, 110 y 210 en muchos tipos diferentes de sistemas de tratamiento de diálisis incluyendo sistemas de diálisis de un circuito (por ejemplo, diálisis peritoneal) o dos circuitos (por ejemplo, hemodiálisis o diálisis peritoneal). El siguiente análisis de los diferentes componentes de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200 se aplica a cualquier realización de la presente divulgación. Según las realizaciones de la presente divulgación, pueden usarse sistemas de diálisis 2, 100 y 200 para mantener concentraciones de electrolitos, especialmente con respecto al sodio, y el pH de la solución del dializado a niveles fisiológicos (por ejemplo, 7,3 a 7,5) retirando al mismo tiempo las toxinas urémicas.

La urea se retira mediante una conversión enzimática de urea usando ureasa seguida de posterior retirada de los subproductos de conversión. En la reacción enzimática, se descompone un mol de urea en dos moles de amoníaco y un mol de dióxido de carbono. El amoníaco ("NH₃") está principalmente presente (> 95 %) en forma de iones amonio ("NH₄⁺") porque su constante logarítmica de disociación ácida ("pKa") de 9,3 es sustancialmente mayor que el pH de la solución. El dióxido de carbono que se forma puede estar presente como dióxido de carbono disuelto o como iones bicarbonato, dependiendo del pH de la solución. Como la pKa para este equilibrio es de 6,1, ambas especies pueden estar presentes en cantidades sustanciales en condiciones de uso. Además, si la solución está en comunicación con una fase gaseosa, el dióxido de carbono disuelto puede estar en equilibrio con el dióxido de carbono pres en la fase gaseosa.

En solución, el amoníaco actúa como base ya que la formación de amonio resulta de la donación de H⁺. Asimismo, el dióxido de carbono ("CO₂") actúa como ácido, ya que la formación de bicarbonato ("HCO₃⁻") dona H⁺ a la solución. El resultado neto de la reacción de ureasa es para aumentar el pH. En una realización, pueden usarse de 25 a 250 mg de ureasa como capa de ureasa, aunque pueden usarse otras cantidades de ureasa si son suficientes para convertir la urea presente en la solución en amonio y dióxido de carbono. Preferentemente, la ureasa constituye la primera capa de los cartuchos de diálisis 10, 110 y 210.

Puede usarse una diversidad de materiales de ureasa. Por ejemplo, pueden usarse cristales de enzima reticulada de ureasa ("Ureasa-CLEC"). Este material es ultra puro y tiene alta actividad específica. Por lo tanto, es suficiente una cantidad muy pequeña de esta ureasa para proporcionar las conversiones deseadas de urea.

Las resinas de intercambio catiónico en cualquiera de las realizaciones de la presente divulgación pueden ser cualquier material adecuado de intercambio catiónico (en cualquier forma adecuada) tal como, por ejemplo, fosfato de zirconio o poliestireno sulfonatado reticulado (por ejemplo, resina DOWEX® 88). El fosfato de zirconio puede absorber, en ciertas condiciones, iones amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Los iones amonio se retiran de la solución mediante un proceso de intercambio iónico usando fosfato de zirconio. El fosfato de zirconio puede contener dos contraiones, hidrógeno ("H⁺") y sodio ("Na⁺"). La liberación de los contraiones está determinada por el pH de la solución y el estado existente de carga de la resina. Además de su papel como resina de intercambio iónico, el fosfato de zirconio también tiene una considerable capacidad tamponante. La resina de fosfato de zirconio posee excelente capacidad de absorción de amonio, y esta capacidad no se ve afectada por cambios en el pH equilibrado dentro de un intervalo dado (pH 6,0-7,2).

El pH deseado del fosfato de zirconio dependerá, en parte, de su localización en el lecho de la resina, por ejemplo, el componente está diseñado para retirar. A este fin, la capa de fosfato de zirconio puede tener un pH entre aproximadamente 2 a aproximadamente 8. En una realización, el fosfato de zirconio está presente en los cartuchos en un intervalo de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 gramos. La cantidad mínima de fosfato de zirconio necesario es una cantidad que es suficiente para retirar el amonio que se genera. El nivel de amonio generado se determina por la urea que tiene que retirarse por los cartuchos de diálisis. Por tanto, la cantidad de fosfato de zirconio necesaria puede ser igual a la de amonio a retirar dividida por la capacidad del fosfato de zirconio de retirar amonio, que puede determinarse experimentalmente.

Las resinas de intercambio aniónico en cualquier realización de la presente divulgación puede ser cualquier material adecuado de intercambio aniónico (en cualquier forma adecuada) tal como, por ejemplo, óxido de zirconio, o divinilbenceno poliestireno cuaternario (por ejemplo, resina DOWEX® MP725A). Una elección conveniente de la resina de intercambio aniónico puede ser óxido de zirconio acuoso en forma de hidróxido, indicado como "óxido de zirconio" en la presente divulgación.

La capa de óxido de zirconio puede retirar fosfatos. La capa de óxido de zirconio, dependiendo del pH, también puede funcionar retirando sodio. En una realización, la capa de óxido de zirconio tiene un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 13. La capacidad fosfato de la resina es muy alta; por tanto, el tamaño de la capa de óxido de zirconio puede estar regida por la cantidad de fosfato que tiene que retirarse.

5 La capa de óxido de zirconio puede funcionar retirando cualquier fosfato que pueda no haberse absorbido por los otros componentes del lecho de la resina. Además, la capa de óxido de zirconio puede diseñarse para controlar el pH de la solución que abandona el cartucho de diálisis. Por consiguiente, en una realización, la capa de óxido de zirconio, si es la última capa (sin incluir la capa de carbono) del cartucho, tiene un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 9, y en una realización preferida, aproximadamente 7,4. Aunque la capa de óxido de zirconio puede ser la última capa (sin incluir la capa de carbono), pueden usarse múltiples capas de óxido de zirconio como la última "capa".

15 Puede usarse carbono para retirar creatinina, ácido úrico u otras moléculas orgánicas que aún pueden estar presentes en la solución de diálisis. Aunque el volumen de carbono puede abarcar un amplio intervalo, en una realización, se usan de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 gramos de carbono en los cartuchos. En una realización preferida, el carbono será del tipo que tiene la capacidad de retirar menos de 30 gramos de glucosa de la solución de diálisis. Por tanto, dicha capa de carbono no retirará la cantidad en exceso de glucosa desde la solución de diálisis. Se ha descubierto que el carbono activado vendido bajo la denominación LP-50 por Carbochem, Ardmore, Pa., funciona satisfactoriamente a este respecto. Pueden usarse otros carbonos. Debe apreciarse que la capa de carbono puede estar localizada en cualquier orden dentro del cartucho de diálisis, aunque en una realización preferida, la capa de carbono es la última capa.

20 En realizaciones alternativas, los cartuchos de diálisis pueden incluir cualquier cantidad de capas componentes. También debe apreciarse que las capas pueden no tener límites concretos (por ejemplo, en forma de capas permeables) pero pueden combinarse juntas. Por ejemplo, es posible tener un gradiente de dos materiales entre las capas de óxido de zirconio y fosfato de zirconio.

25 Terapias

Cualquiera de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200 analizados en el presente documento puede usarse para diálisis peritoneal ("PD"), hemodiálisis ("HD"), hemofiltración ("HF") o hemodiafiltración ("HDF") como se muestra en las FIG. 4A a 4D, respectivamente. La FIG. 4A ilustra un esquema de un tratamiento de PD que se realiza sobre un paciente 300. El fluido de diálisis consumido del 300 se hace recircular a través de uno de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200 para tratamiento/retirada de urea. La diálisis regenerada retorna al paciente para su reutilización. La recirculación puede hacerse en una base continua ("CFPD"), en una base discontinua en que el fluido de diálisis permanece dentro del paciente 300 durante un periodo de tiempo, o en una base semi-continua o por oleadas.

35 La FIG. 4B ilustra un esquema de un tratamiento de hemodiálisis ("HD") que se realiza sobre un paciente 300. Se bombea sangre del paciente 300 a través de un dializador 302, se limpia y devuelve al paciente 300. El fluido de diálisis consumido del dializador 302 se hace recircular a través de uno de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200 para tratamiento/retirada de urea. Después, el fluido tratado retorna al dializador 302 en una base continua para limpiar de forma continua la sangre del paciente. Cualquiera de los controladores 4, 104 o 204 de los sistemas 2, 100 o 200, respectivamente, puede gobernar cualquier parte o todas las partes del sistema HD asociado.

40 La FIG. 4C ilustra un esquema de una tecnología de tratamiento de hemofiltración ("HF"). La HF es una tecnología similar a la HD. Con la hemofiltración, no se usa dializado. En su lugar, una presión hidrostática positiva impulsa agua y solutos a través de la membrana de filtro del hemofiltro 303 desde su compartimento de sangre hasta su compartimento de filtrado, desde el cual se drena. El fluido de diálisis consumido se envía a uno de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200 para tratamiento/retirada de urea. El fluido tratado después se purifica adicionalmente enviándolo a través de uno o más filtros de pirógenos 304 tal como un ultrafiltro, filtro de pirógenos o nanofiltro que retira las toxinas y endotoxinas. El fluido de remplazo resultante se bombea directamente a la sangre causando una limpieza convectiva del paciente. Como con PD y HD, se extrae un volumen neto de fluido del paciente como ultrafiltrado para retirar el exceso de agua que el paciente ha acumulado entre tratamientos. Cualquiera de los controladores 4, 104 o 204 de los sistemas 2, 100 o 200, respectivamente, puede gobernar cualquier parte o todas las partes del sistema HF asociado.

50 La FIG. 4D ilustra un esquema de una tecnología de tratamiento de hemodiafiltración ("HDF"). HDF es una combinación de HD y HF. Se bombea sangre a través del compartimento de sangre del dializador 302 de un modo similar a HD y HF. El dializado consumido se extrae del dializador 302 y se limpia en uno de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200. El dializado limpio se divide, yendo algo directamente de vuelta al dializador 302 y algo se bombea a través de uno o más de un filtro de pirógenos, nanofiltro, o ultrafiltro para formar un fluido de remplazo adecuado que se bombea directamente en la línea de sangre del paciente. HDF produce una buena retirada de solutos de pesos moleculares tanto grandes como pequeños. Cualquiera de los controladores 4, 104 o 204 de los sistemas 2, 100 o 200, respectivamente, puede gobernar cualquier parte o todas las partes del sistema de tratamiento HDF asociado.

En realizaciones alternativas, la presente divulgación proporciona procedimientos que incluye la circulación de un fluido de diálisis en un circuito de fluido de una tecnología o aparato de diálisis que incorpora uno o más de los sistemas de diálisis 2, 100 y 200 en una forma que es portátil/transportable.

Ejemplos

- 5 A modo de ejemplo y no de limitación, los siguientes ejemplos son ilustrativos de diversas realizaciones de la presente divulgación e ilustran adicionalmente el ensayo experimental realizado con los sistemas de diálisis de acuerdo con realizaciones de la presente divulgación.

Objetivos:

- 10 Los presentes experimentos demuestran el tratamiento mejorado de sodio para mantener el nivel de sodio en un intervalo terapéuticamente importante retirando al mismo tiempo los iones amonio durante terapia de diálisis absorbente. Esto se consigue a través de una configuración de columnas paralelas con una primera columna que contiene resina de intercambio catiónico en forma ácida y una segunda columna que contiene resina de intercambio catiónico en forma sódica. Ajustando la relación de caudal volumétrico entre estas dos columnas, puede mantenerse una concentración relativamente constante de sodio -140 mM.

Experimentos:

Se usaron dos columnas vacías de intercambio iónico (columnas GE C10/10 (código de producto: 19-5001-01)). La columna tiene un diámetro interno ("D.I.") de 1 cm y una altura de 10 cm. La preparación detallada de las columnas en forma ácida o forma sódica se describe en la sección individual por separado.

- 20 La solución de ejemplo se preparó mezclando ~1 g de carbonato de amonio (207861-1,5 Kg, Sigma-Aldrich) en 2 l de ACCUSOL® 35 4K⁺ (5B9248, ACCUSOL® solución de diálisis para terapia de remplazo renal continuo, Baxter Healthcare Corporation), que contenía sodio (140 mEq/l), amonio (-10 mEq/l), potasio (4 mEq/l), calcio (3,5 mEq/l), magnesio (1 mEq/l), bicarbonato, cloruro (113,5 mEq/l) y dextrosa (100 mg/dl).

Ejemplo 1: Columna de intercambio iónico de ZrP en forma ácida

- 25 La columna de intercambio iónico en forma ácida se preparó llenando una columna cromatográfica vacía (columna GE C10/10: 19-5001-01) con 8,004 g de resina de fosfato de zirconio (de Renal Solutions Inc., Lote B410) y aclarando con 500 ml de una solución de clorhidrato 0,1 M a 5 ml/min para asegurar que la columna de intercambio catiónico estaba en forma ácida. La columna se aclaró con 500 ml de agua desionizada ("DI") a 5 ml/min para asegurar que el clorhidrato residual en la columna se había retirado antes del experimento.

- 30 Se usó la solución de ejemplo en el experimento y se midió el caudal a 5,88 ml/min. Las muestras se recogieron cada cinco minutos a la salida de la columna, y se definió el tiempo cero cuando la solución de ejemplo había remplazado completamente el agua DI originalmente en la columna. Todas las muestras se analizaron a través de procedimientos de química clínica para medir la concentración de iones. Los resultados (FIG. 5) indican que la concentración de sodio consigue un nivel constante de ~104 mEq/l antes de que suceda el avance del sodio cuando el volumen de elución está entre 104 y 310 ml. Según continúa la elución, el amonio remplace realmente el sodio hasta que sucede su avance. La reducción de sodio es -36 mM.

Ejemplo 2: Columna de intercambio iónico de ZrP en forma sódica

- 40 La columna en forma sódica se preparó de un modo similar llenando una columna vacía con 3,622 g de resina de fosfato de zirconio seguido de 1,984 g de carbono activo (CR2050C-AW, lote n.º CA10-2, de Carbon Resources) y aclarando con 500 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico a 5 ml/min para asegurar que esta columna de intercambio catiónico estaba en forma sódica. La columna se aclaró con 500 ml de agua DI a 5 ml/min para asegurar que el bicarbonato sódico residual en la columna se había retirado antes del experimento.

- 45 Se usó la solución de ejemplo en el experimento y se midió el caudal a 4,3 ml/min. Las muestras se recogieron cada cinco minutos a la salida de la columna, y se definió el tiempo cero cuando la solución de ejemplo había remplazado completamente el agua DI originalmente en la columna. Todas las muestras se analizaron a través de procedimientos de química clínica para medir la concentración de iones. Los resultados (FIG. 6) indican que la concentración de sodio aumenta hasta ~152 mEq/l entre 4 y 159 ml. El aumento de sodio fue ~12 mM.

Ejemplo 3: Columnas combinadas de ZrP en forma ácida y sódica

- 50 En base a los resultados de dos columnas diferentes, se hizo una modificación de la relación de caudal volumétrico de 3:1 para equilibrar el nivel de sodio de salida a través de columnas paralelas combinadas. Se usaron las mismas columnas en este experimento. El flujo que va a través de esta columna en forma ácida se midió a 1,61 ml/min, y el caudal de la columna en forma sódica se midió a 4,85 ml/min. Las corrientes salientes de las dos columnas se combinaron en una corriente a través de un conector con forma en Y con capacidad de mezcla. Se recogió una muestra cada cuatro minutos, y se definió el tiempo cero cuando la solución de ejemplo había remplazado completamente el agua DI originalmente en las columnas. Todos los cationes y aniones se analizaron a través de

procedimientos de química clínica, y se midió el pH. La FIG. 7 representa un resultado típico que muestra que la concentración de sodio se mantiene relativamente constante a ~140 mM al volumen de elución entre 101 a 230 ml antes de que sucede el avance de iones amonio. La FIG. 8 muestra que el pH también se mantiene a un nivel constante de aproximadamente 7.

5 Conclusiones:

Estos conjuntos de experimentos demuestran que está disponible diálisis absorbente mejorada para mantener los niveles de sodio retirando al mismo tiempo los excesivos iones amonio a través de una configuración paralela de columna de intercambio catiónico en forma ácida y sódica. Los sistemas y procedimientos de diálisis pueden implementarse fácilmente en una diversidad de terapias de diálisis peritoneal o hemodiálisis incluyendo sistemas de diálisis en el centro, en casa o transportables para tratamiento mejorado de sodio.

Debe entenderse que serán evidentes diversos cambios y modificaciones a las realizaciones actualmente preferidas descritas en el presente documento para los expertos en la materia. Por lo tanto se pretende que dichos cambios y modificaciones estén cubiertas por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (10) para tratar dializado consumido, que comprende un primer y segundo trayectos de flujo de fluido, conteniendo el primer trayecto de flujo de fluido una primera resina de intercambio catiónico (22), **caracterizado porque:**
 - 5 el primer y segundo trayectos de flujo de fluido están en una disposición paralela; más del 90 % de los sitios de intercambio de la primera resina de intercambio catiónico están poblados con iones hidrógeno, el segundo trayecto de flujo de fluido contiene una segunda resina de intercambio catiónico (32) con más del 90 % de los sitios de intercambio de la segunda resina de intercambio catiónico poblados con iones sodio, y
 - 10 una relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico (22) en comparación con la segunda resina de intercambio catiónico (32) varía de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5.
2. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el aparato es un cartucho de regeneración de dializado.
- 15 3. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que más del 95 % de los sitios de intercambio de la primera resina de intercambio catiónico (22) están poblados con iones hidrógeno y más del 95 % de los sitios de intercambio de la segunda resina de intercambio catiónico (32) están poblados con iones sodio.
4. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que más del 99 % de los sitios de intercambio de la primera resina de intercambio catiónico (22) están poblados con iones hidrógeno y más del 99 % de los sitios de intercambio de la segunda resina de intercambio catiónico (32) están poblados con iones sodio.
- 20 5. El aparato (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente, en asociación con el primer y segundo trayectos de flujo de fluido, al menos una capa de material (50) seleccionado entre el grupo que consiste en ureasa, óxido de zirconio, carbono y combinaciones de los mismos.
6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo adicionalmente dicho aparato (10) un tercer trayecto de flujo de fluido en disposición de flujo sustancialmente paralelo con dicho primer y segundo trayectos de flujo de fluido, comprendiendo dicho tercer trayecto de flujo de fluido una resina de intercambio aniónico (222), en el que de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de los sitios de intercambio de la resina de intercambio aniónico (222) están poblados con iones carbonato o bicarbonato.
- 25 7. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la relación de capacidad total de intercambio iónico de la primera resina de intercambio catiónico (22) en comparación con la resina de intercambio aniónico (222) varía de aproximadamente 1:0 a aproximadamente 1:2.
8. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que más del 95 % de los sitios de intercambio de la primera resina de intercambio catiónico (22) están poblados con iones hidrógeno, más del 95 % de los sitios de intercambio de la segunda resina de intercambio catiónico (32) están poblados con iones sodio, y más del 95 % de los sitios de intercambio de la resina de intercambio aniónico (222) están poblados con iones carbonato o bicarbonato.
- 30 9. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en el que más del 99 % de los sitios de intercambio de la primera resina de intercambio catiónico (22) están poblados con iones hidrógeno, más del 99 % de los sitios de intercambio de la segunda resina de intercambio catiónico (32) están poblados con iones sodio, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % de los sitios de intercambio de la resina de intercambio aniónico (222) están poblados con iones carbonato o bicarbonato, y de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % de los sitios de intercambio de la resina de intercambio aniónico (222) están poblados con iones hidróxido.
- 40 10. El aparato (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que comprende adicionalmente, en asociación con el primer, segundo y tercer trayectos de flujo de fluido, al menos una capa (50) seleccionada entre el grupo que consiste en una capa de ureasa, una capa de óxido de zirconio, una capa de carbono y combinaciones de las mismas.
11. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dializado consumido se genera en un tratamiento de diálisis seleccionado entre el grupo que consiste en hemodiálisis, hemodiafiltración, y diálisis peritoneal.
- 45 12. Un aparato (2) de realización de una terapia de diálisis, que comprende una fuente de dializado y el aparato (10) de tratamiento de dializado de la reivindicación 1.
- 50 13. El aparato (1) de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la terapia de diálisis se selecciona entre el grupo que consiste en hemodiálisis, hemodiafiltración, y diálisis peritoneal.

14. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el cartucho incluye:
una entrada (12) y una salida (14) y define un interior, en el que el interior incluye:
una capa de ureasa (40), y
una capa de óxido de zirconio (50).
- 5 15. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el interior del cartucho comprende adicionalmente una capa de carbono (60).
16. El aparato (10) de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la capa de carbono (60) está localizada la más próxima a la salida (14).
- 10 17. El aparato (10) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que la capa de ureasa (40) está posicionada lo más cerca de la entrada (12).

FIG. 1

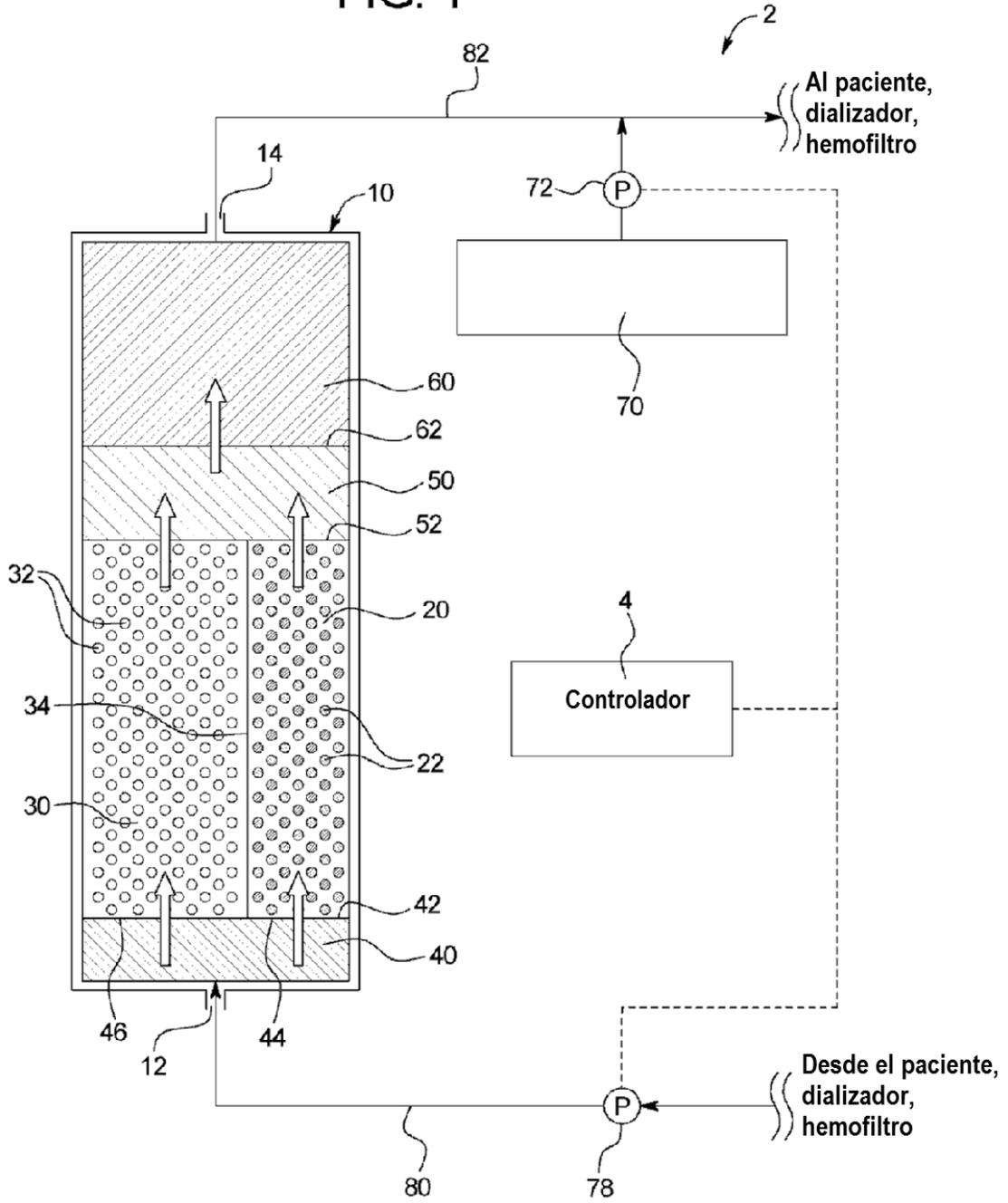


FIG. 2

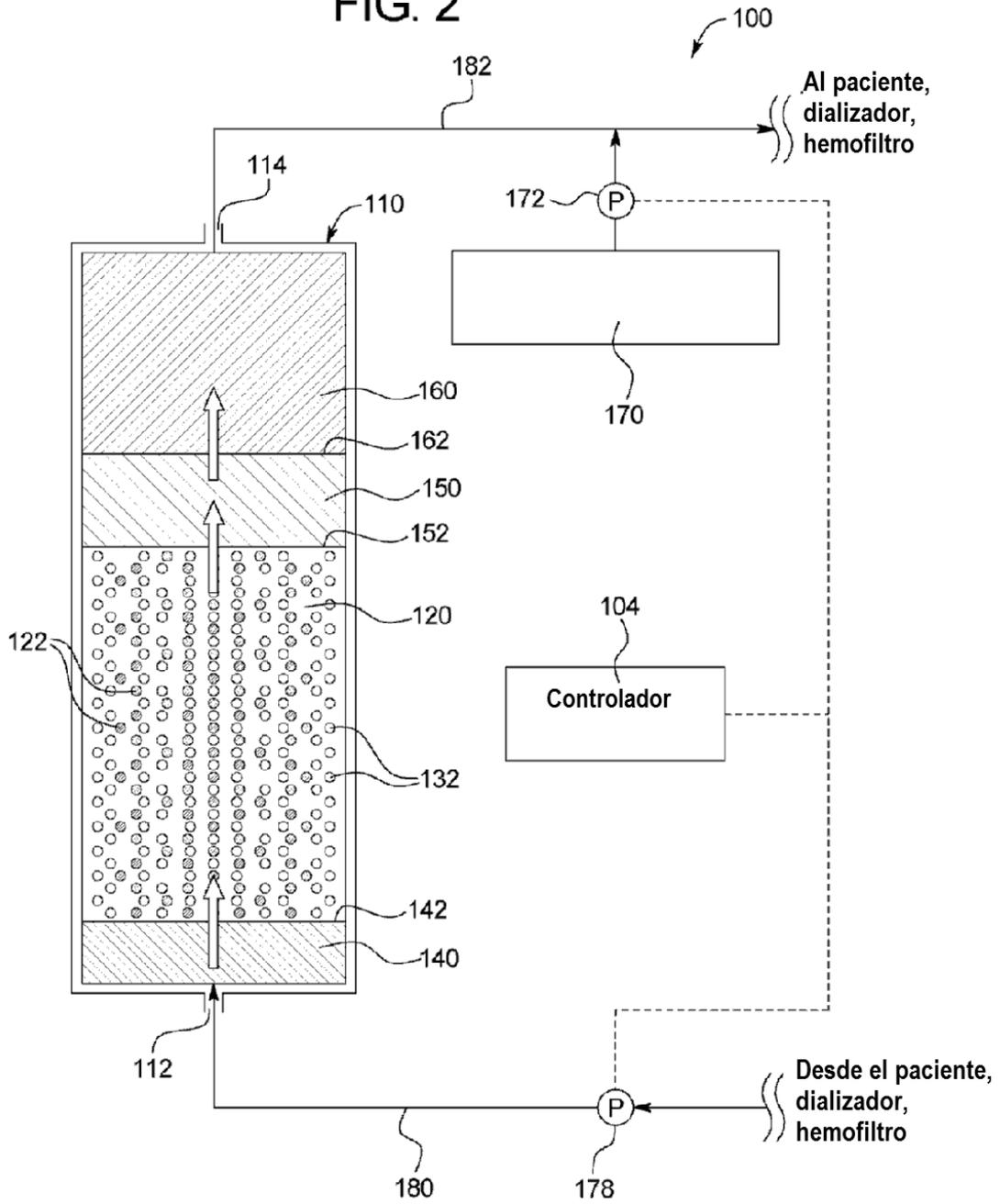


FIG. 3

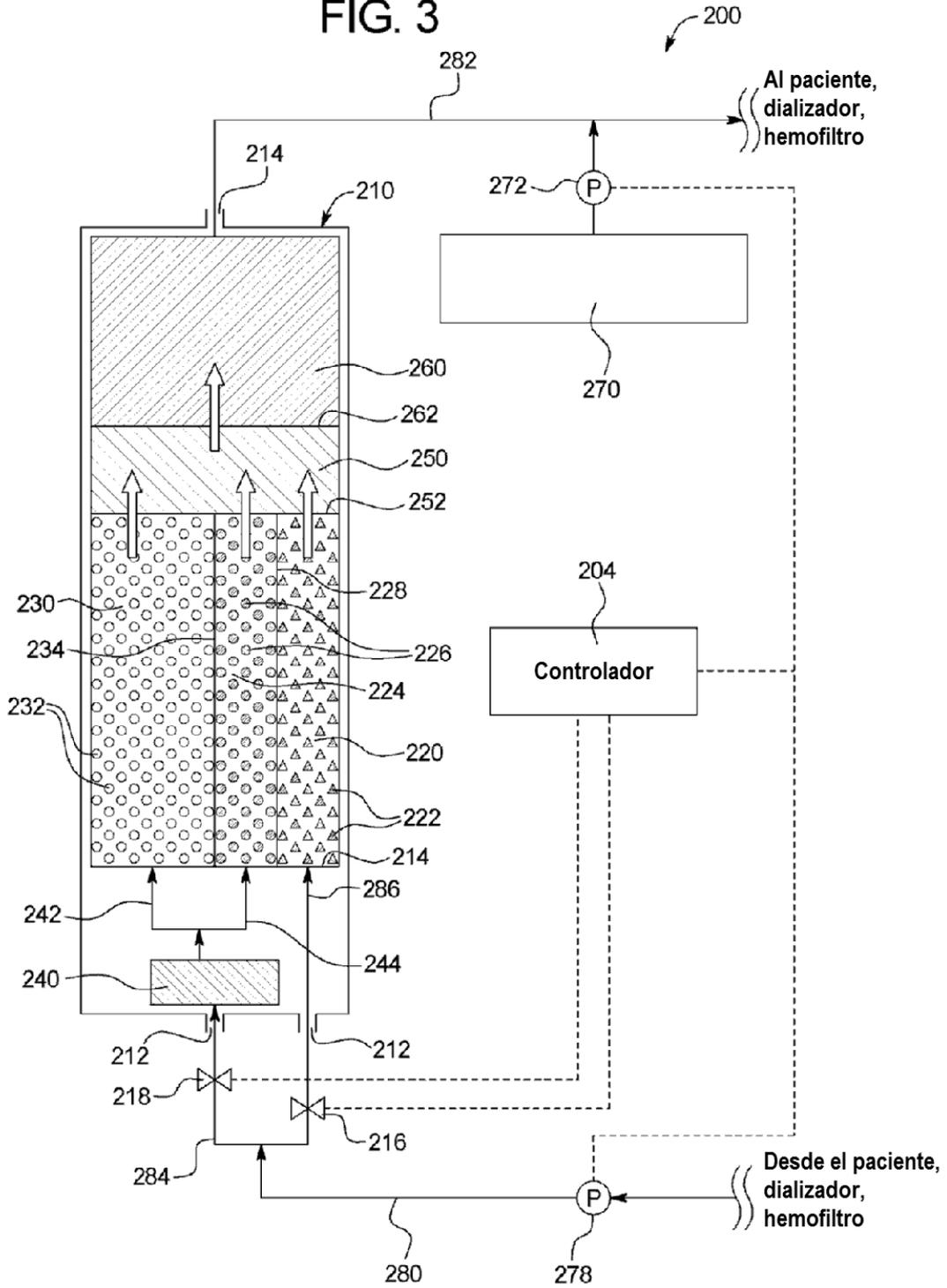


FIG. 4A

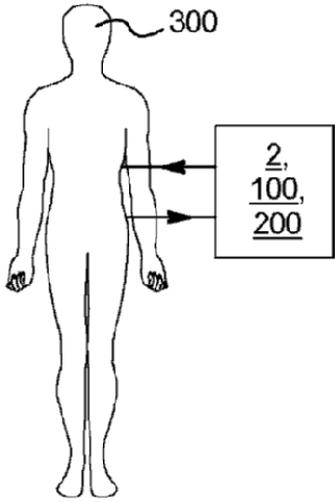


FIG. 4B

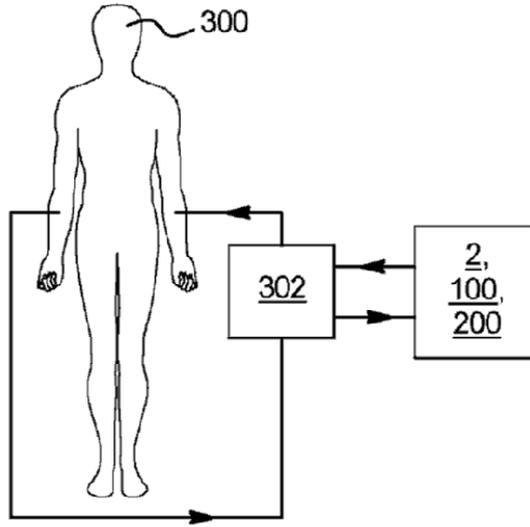


FIG. 4C

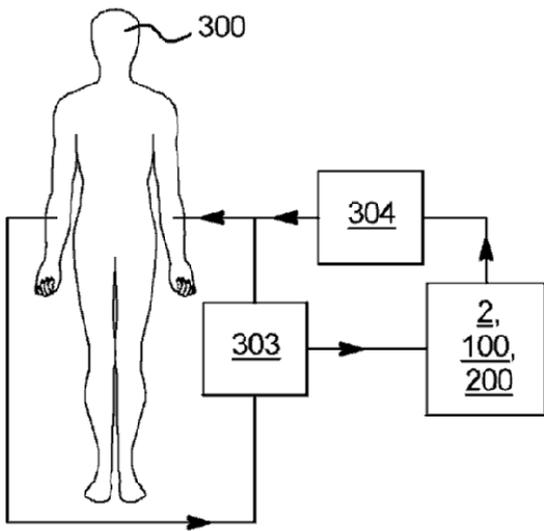
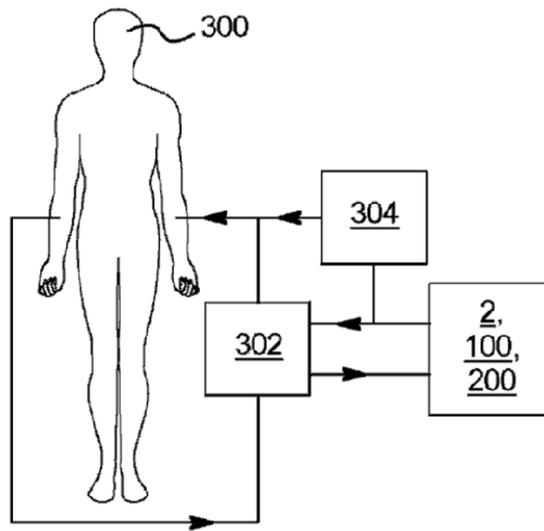


FIG. 4D



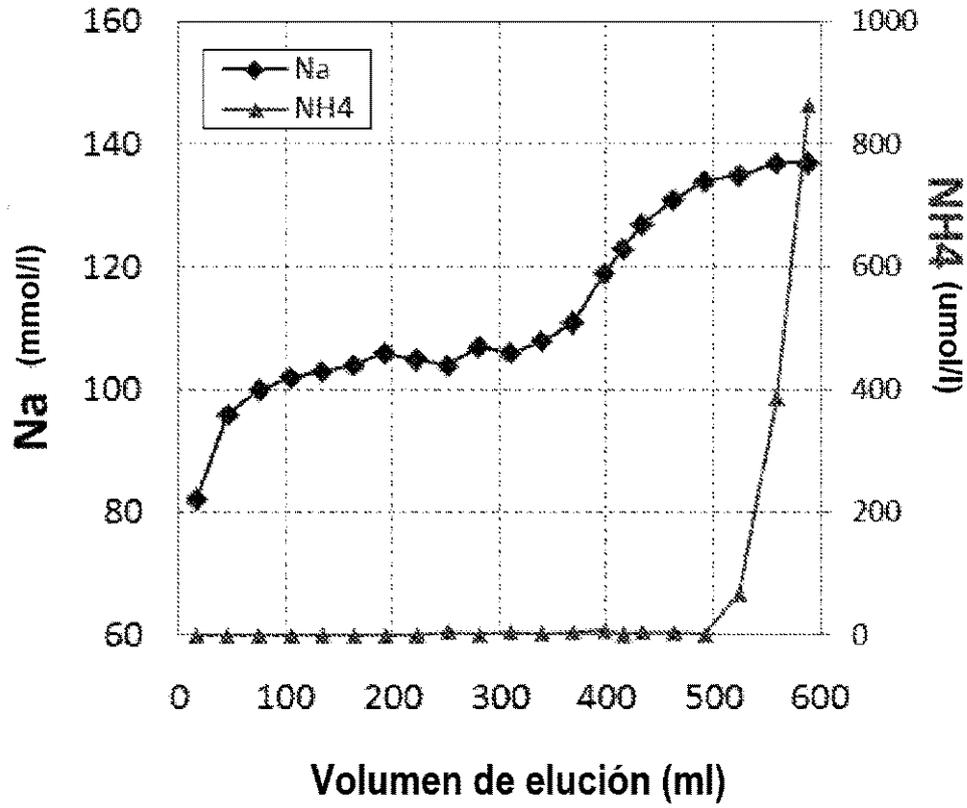


Fig. 5

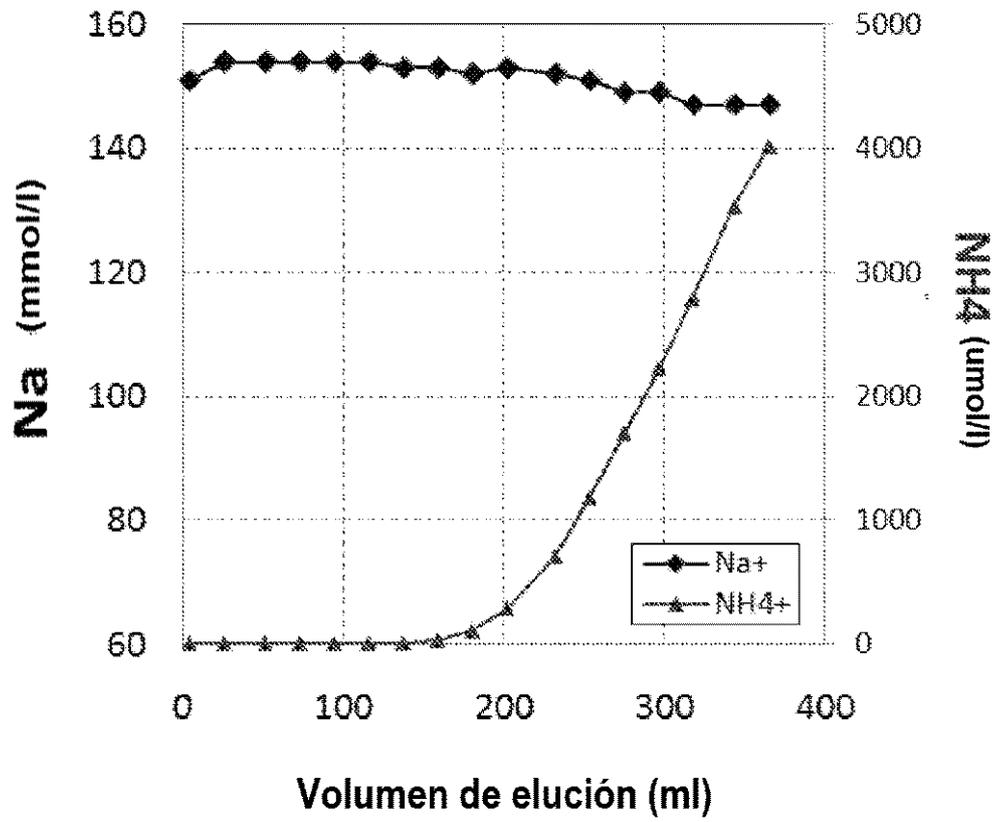


Fig. 6

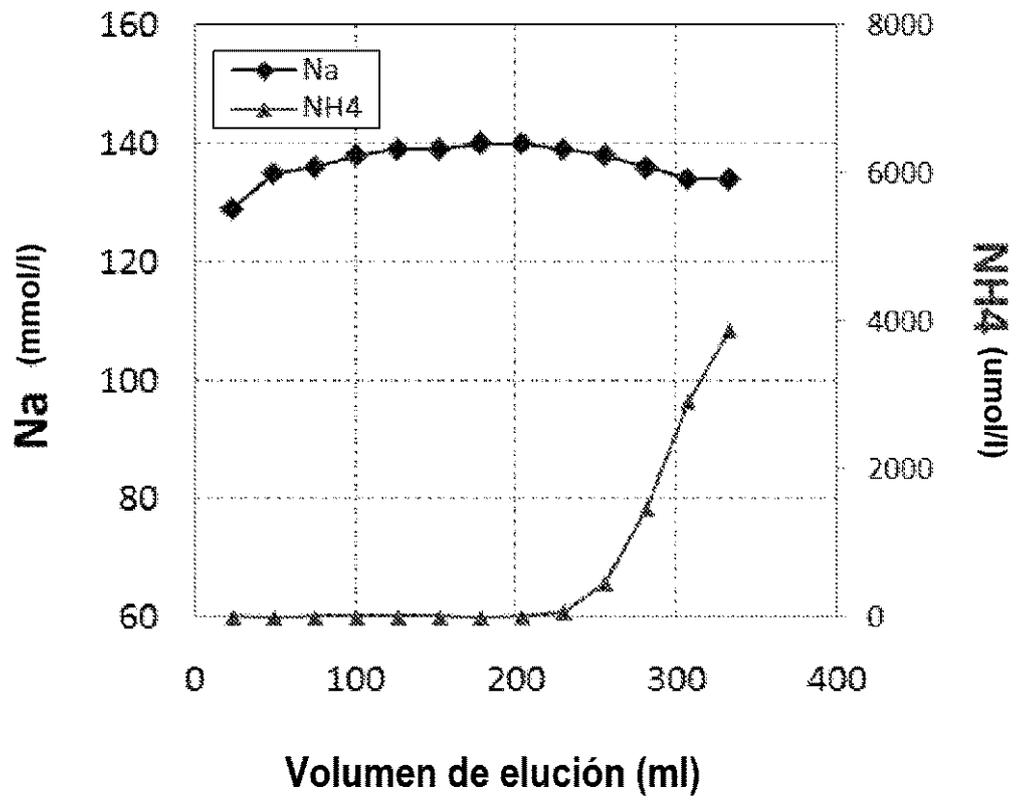


Fig. 7

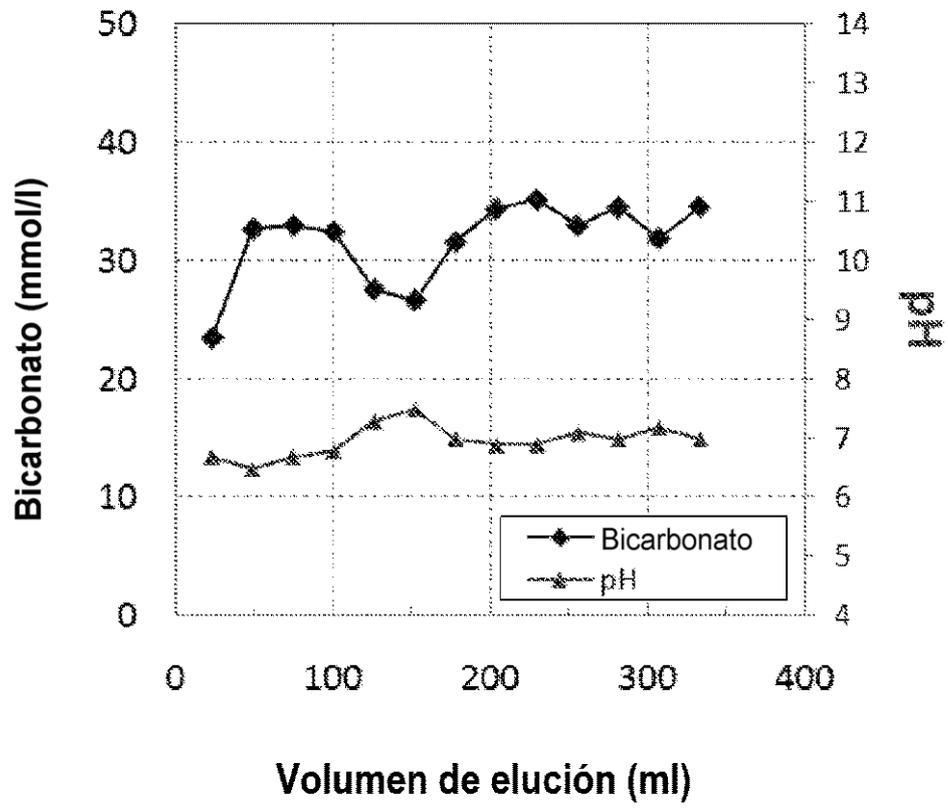


Fig. 8