

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 490**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2017 PCT/EP2017/068642**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2018 WO18015571**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2017 E 17740764 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3487555**

54 Título: **Aparato y procedimiento de generación de dializado para diálisis**

30 Prioridad:

22.07.2016 EP 16180923

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

04.11.2020

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (100.0%)
Hansastraße 27c
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

GOLDAU, RAINER

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 791 490 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

Aparato y procedimiento de generación de dializado para diálisis

La invención se refiere a un aparato y un procedimiento de generación de dializado para diálisis.

Antecedentes de la invención

5 El aparato de la técnica anterior y los procedimientos de generación de dializado para diálisis se enfrentan a los siguientes problemas:

a) Disponibilidad de agua pura

10 La disponibilidad de agua pura no es omnipresente: El dializado - el líquido de aclarado en estrecho contacto con la sangre del paciente durante la diálisis - tiene que cumplir con especificaciones de pureza extremadamente altas. La ausencia total de endotoxinas, fragmentos de bacterias y toxinas urémicas es esencial para una diálisis no peligrosa. Otras concentraciones específicas de diferentes tipos de iones, bicarbonato y glucosa deben ser cumplimentadas antes del primer contacto con la sangre.

15 Un régimen de hemodiálisis estándar comprende 3 sesiones por semana, cada una de ellas de 4 horas de duración con un flujo continuo de dializado de al menos 300ml/min. Por lo tanto, una semana de diálisis de un paciente requiere aproximadamente 220l de dializado ultrapuro. La preparación de esta cantidad es sencilla en los países en los que se dispone de agua potable y electricidad suficientes para hacer funcionar las unidades de ósmosis inversa con agua del grifo de buena calidad.

Sin embargo, es un obstáculo insuperable en los países que carecen de estos recursos. Incluso la supervivencia de los pacientes que requieren diálisis está en riesgo bajo estas circunstancias.

20 Sería una gran ventaja si no se necesitara agua pura de recursos externos para la diálisis. Lo mismo se aplica a las unidades portátiles que no tienen acceso a recursos de agua externos.

b) Eliminación de las toxinas urémicas

Las toxinas urémicas son múltiples, como los procedimientos adoptados para eliminarlas dentro de un sistema:

- El carbón activado se utiliza para la adsorción de una diversidad de tipos de moléculas
- 25 • La ureasa inmovilizada se adopta para catalizar la reacción urea - amoníaco con el producto NH₃, ya que la adsorción del carbón es baja para la urea y la ósmosis inversa no puede separar la urea suficientemente sola.
- Alternativamente se genera carbonato de amonio y posteriormente es absorbido por el fosfato de circonio (Sistema REDY®)
- 30 • El óxido de circonio y el carbono hidratados eliminan los residuos de urea, pero no eliminan las otras toxinas urémicas.
- Los filtros de ósmosis inversa eliminan más partículas e iones si funcionan correctamente.
- Muchas de las toxinas urémicas y solutos de retención son todavía desconocidas o están sujetas a discusiones abiertas.
- 35 • 98 de 130 solutos han sido incluidos en la lista de toxinas urémicas después de 2007 (hasta marzo de 2016); 68 de ellos son solutos de agua libre - el proceso sigue en marcha y no se sabe con certeza qué toxinas urémicas se identificarán en el futuro.
- Algunos de los solutos más pequeños no pueden separarse por filtración o destilación a presión atmosférica, ya que se transfieren como aerosoles o hierven por debajo de los 100°C (por ejemplo, la dimetilamina y otras
- 40 aminas, la urea).
- Algunos de ellos experimentan una descomposición por calor (por ejemplo, guanidina, proteínas / moléculas medias), que no puede ser controlada, porque el tamaño de los compuestos y el tipo de capacidad de eliminación (filtrado, absorción...) no está especificado.
- 45 • Los límites de concentración en la sangre de las toxinas urémicas con respecto a los individuos sanos siguen siendo objeto de debate científico. Por lo tanto, la persona experta en la técnica no tiene una especificación válida de la relación de reducción que debe cumplir. Por consiguiente, es difícil elegir un procedimiento apropiado.

- Algunos componentes se depositan en cantidades que no son compatibles con la función de los filtros de ósmosis inversa (urea y proteínas formadoras de capas).
- A altas concentraciones de urea la desnaturalización de la proteína chaotrópica a base de urea genera sucesores de descomposición de proteínas no definidos. En términos técnicos, existe una gran variabilidad de las diferentes sustancias con diferentes enfoques de eliminación. En particular, los filtros de ósmosis inversa son propensos a ser obstruidos por estas sustancias si sus poros tienen un tamaño inferior a 1 nm que permita la eliminación de la urea.
- Cuantas más sustancias de propiedades desconocidas se extraigan mediante un proceso determinado, más se comprometerá el enfoque técnico de la extracción.
- La eficiente ósmosis inversa o directa necesita altas presiones.

c.) Fuente de alimentación

En la gran mayoría de los países en los que el acceso al agua pura es un problema, el acceso al suministro de energía eléctrica de CA está comprometido. La energía eléctrica es la forma más versátil de energía que permite un alto grado de libertad técnica realizando diferentes enfoques para eliminar las toxinas urémicas. Puede ser posible accionar bombas desde los acumuladores, accionar unidades de ósmosis inversa que utilicen alta presión necesitará acceso a la red eléctrica, accionar la destilación necesitará aún más energía eléctrica que debe ser enfriada y por lo tanto se pierde esencialmente. Sería ventajoso que el dispositivo de purificación del dializado pudiera funcionar con pocas necesidades de energía. También sería ventajoso que el sistema se diseñara para tener un bajo consumo de energía que pueda obtenerse de los paneles solares fotovoltaicos.

d) Operación no estacionaria

El funcionamiento descentralizado y en un segundo paso la portabilidad necesita más que solamente la independencia de las redes de suministro.

Existen algunos requisitos esenciales y combinados que es ventajoso cumplir para permitir la operación descentralizada (diálisis en domicilio), la operación nocturna y aún más para mantener la portabilidad de un riñón artificial:

- El peso bruto debe ser inferior a 6-8 kg (en un primer enfoque, sería ventajoso reducirlo aún más).
- La forma exterior debe ser diseñable de manera que pueda integrarse en cinturones, mochilas o chalecos o, al menos, que tenga un tamaño que permita su transporte en vehículos pequeños.
- Liberización suficiente y equivalente de todas las toxinas urémicas conocidas y desconocidas, alta pureza de dializado.
- Independiente de la energía externa y el suministro de agua.
- Suficientemente silencioso para ser usado o colocado en reuniones o ambientes tranquilos.
- No exista interferencia con la orientación en el campo de gravedad (Esto podría ser problemático si se utiliza la destilación).
- No existan emisiones, calor o mal olor perturbador o adverso .
- Funcionamiento independiente y sin mantenimiento durante períodos razonables como de 4 a 8 horas.
- Altos requisitos de seguridad y parada segura o alarma en situaciones adversas, operación posible sin supervisión médica diaria regular.
- Opción de registro de datos y conexión de red al hospital deseable para identificar y remediar situaciones críticas externamente.
- Fuera de las instalaciones sanitarias un mantenimiento simple y rápido por el propio paciente sin apoyo técnico y logístico diario.
- No se requiera la sustitución de productos desechables como absorbentes, cartuchos o sustratos para la filtración, que no pueden ser realizados por el propio paciente o que no estén disponibles a bajo costo y con una logística aceptable.

- Un acceso vascular fiable e higiénico que puede ser manejado por el paciente solo durante todo el día de diálisis.
- No existencia de cadenas de refrigeración para los agentes catalíticos.
- 5 • Ausencia de aluminio en el absorbente / intercambiador de iones / portador de ureasa debido a su papel comprometido en el resultado mental a largo plazo y la salud ósea.
- No existencia de carga adicional de sodio o tampón de pH por cationes liberados a cambio de iones de amonio del intercambiador de iones / ureasa.
- 10 • La diálisis fisiológica sería un objetivo obligatorio a largo plazo, por ejemplo, el control del sodio, la glucosa y la ultrafiltración según parámetros corporales internos, por ejemplo, el sodio o el volumen sanguíneo. Una diálisis no controlada a largo plazo tendrá que seguir de cerca la constitución y el estado de los fluidos del paciente, que pueden variar en gran medida dentro de los plazos de las nuevas prescripciones de un médico.
- Por último, los costos deben ser considerablemente bajos, en particular en los países en desarrollo.

15 Por el momento podría ser aceptable que algunos de estos requisitos se resuelvan. Sólo pueden ser un indicio para no desviar el esfuerzo y centrarse en las cuestiones más importantes de hoy en día -que siguen siendo la generación de agua pura, la independencia del suministro de energía, la alta seguridad del dispositivo y el acceso fiable a la sangre que, en conjunto, permiten la diálisis domiciliaria de bajo costo sin apoyo alguno a los indigentes-, la capacidad de uso en este sentido permite una diálisis diaria más larga y, por lo tanto, apoya la supervivencia y el resultado a largo plazo, pero no es esencial para la supervivencia primaria de los que no tienen acceso alguno a la diálisis.

Soluciones de de la técnica anterior

20 a) No disponibilidad de agua

Existen diferentes enfoques. Todos ellos comprenden la purificación del ultrafiltrado del paciente dentro de un bucle de retroalimentación. La mayoría de las invenciones de técnica anterior comprenden un circuito de bucle cerrado que conduce el ultrafiltrado extraído de la sangre del paciente dentro de un dializador más o menos regular a diferentes tipos de unidades para purificarlas y después lo devuelve a la entrada del dializado. El agua en sí se origina en la 25 sangre y permanece en la fase líquida durante todo el circuito cerrado. Se utilizan diferentes enfoques, incluso en combinaciones que no se pueden distinguir claramente:

1. La simple absorción de solutos de ultrafiltrado o el intercambio de iones y la subsiguiente retroalimentación (documentos GB2124511, DE7315909, US2005274658).

30 Estos documentos de la técnica anterior comprenden la extracción de ultrafiltrado de un dializador, su conducción en una unidad de adsorción o en una unidad de filtrado y su retroalimentación al dializado. Estas soluciones no tienen en cuenta la incapacidad de los absorbentes de carbón vegetal para atrapar adecuadamente la urea ni las altas presiones necesarias para la hiperfiltración o la ósmosis inversa. No obstante, pueden considerarse como uno de los primeros enfoques para regenerar el dializado autoextraído y crear riñones artificiales que se puedan ser portados. El circuito del hemodializador, la regeneración de ultrafiltrado y la retroalimentación ya está divulgado.

35 2. Electrosorción (documento EP 2 087 916 A1)

Como electrodos se utilizan materiales con especial afinidad a las toxinas urémicas. Se utilizan materiales especiales con nanoestructura, porosidad o propiedades catalíticas que se unen a las toxinas urémicas. Estos procedimientos tienen una capacidad limitada y no se ajustan a la necesidad de una extracción de gran masa.

40 3. Nanofiltración, microfiltración combinada con absorción u ósmosis inversa (Documento EP2277572B1, EP 2 281 591 A1)

El dializado es filtrado por una unidad de nanofiltración (por ejemplo, materiales especiales u ósmosis inversa) y posteriormente se encamina sobre un material adhesivo para absorber las sustancias que todavía pasan la nanofiltración.

4. Descomposición electrocatalítica y electrosorción

45 (Documentos EP 2 446 908 B1, EP 2 862 584 A1), en particular de urea.

Este enfoque comprende la descomposición y desgasificación de las toxinas urémicas resueltas en el dializado. Se utilizan electrodos con superficies catalíticas o activadas y se les suministra una corriente eléctrica específica. También se utilizan medios electrónicos para evitar la degeneración de los electrodos. Los materiales son en su mayoría del grupo de materiales de absorción nanoestructurados, matrices poliméricas o metales específicos como Pt, Ni, Ti, Ir, 50 Sn, Ta o Ru, óxidos, oxihidróxidos e hidróxidos y son de forma plana, circular, tubular o como filamentos/hilos. En

particular, la urea puede descomponerse por electrólisis a un voltaje mucho más bajo que el necesario para la electrólisis del agua. También se sugieren cartuchos para facilitar el manejo. Este principio no funciona para todos los solutos y la logística de los cartuchos y los costos no son aceptables para la diálisis casera portátil.

5. Injerto a demanda por ingeniería de tejidos bioartificiales (parcialmente citado del documento US 2015/0093812 A1)

5 Se utiliza un sistema de siembra descelularizado para sembrar estructuras de tipo glomérulo en un andamiaje de órganos de filtración (pulmón u otros órganos como el riñón), que se cultivan en un entorno de presión controlada. Esta técnica genera incluso vasos aferentes y eferentes. Después de una fase de siembra, las construcciones iniciales del riñón pueden transferirse a un biorreactor de perfusión para proporcionar condiciones de cultivo de órganos completos y llevar el tejido al siguiente paso de madurez. Por último, puede utilizarse para la filtración, que se describe en la presente memoria muy brevemente. Este enfoque parece muy prometedor a largo plazo, pero hoy en día todavía está lejos de ser aplicable a los seres humanos.

6. Desintoxicación electroquímica (documento US3 878 564)

15 Usando la electrólisis, la mayoría de los disolventes se consideran oxidables por los radicales generados por la electrólisis o se convierten en productos inofensivos como el agua, el CO₂ y el nitrógeno. Algunos de los archivos carecen de una revelación detallada de la reacción química, pero en el caso de la urea funciona y puede evitar los absorbentes. También se incluye un reactor electroquímico de amoníaco. Las sustancias enumeradas en el presente apartadocomprenden NH₃, NH₄⁺, urea, ácido úrico, glucósidos digitálicos, monóxido de carbono, barbitúricos, cuerpos cetónicos, acetato de aceto, metanol, creatinina, alanina, etanol y sus mezclas. El inconveniente es que pueden producirse radicales y oxidantes de cloro, cualquiera de ellos debe reducirse de manera segura mediante capas de carbón adicionales antes de que el agua pueda volver a entrar en contacto con la sangre. Existe un cierto riesgo de peligro.

7. Descomposición a base de ureasa y capa de intercambio de iones en los absorbentes (por ejemplo, documento US 4 581 141, sistema similar al Redy® y derivados posteriores como Allient® o Dialysorb®)

25 Este es el enfoque más prometedor. La ureasa se inmoviliza (a veces en un portador que contiene aluminio) para actuar sobre la urea que se descompone en bicarbonato y amonio. El sistema está integrado en uno de los procedimientos de hemodiálisis conocidos. El principio básico tras la descomposición de la urea es el intercambio de iones y la conversión catalítica. La gran cantidad de amonio que debe intercambiarse antes de que el dializado pueda entrar en contacto con la sangre hace que se produzca una gran cantidad de masa de intercambio de iones. Los protones generados de la urea por la ureasa tienden a disminuir el pH y por lo tanto son una carga para el tampón de bicarbonato. Por lo tanto, se discute que el sistema es adecuado para la diálisis de bicarbonato.

30 Existe el riesgo de que se rompa el filtro cuando se sobrecarga de amonio, lo cual es difícil de detectar por los sensores. Además, los iones intercambiados pueden influir negativamente en el equilibrio electrolítico del cuerpo y en la amortiguación del pH. Se ha discutido que los portadores de aluminio son muy críticos.

35 Este principio no abarca todas las sustancias, pero aborda adecuadamente uno de los componentes más destacados del dializado de desechos -la urea- y ha sido objeto de un desarrollo esencial y de cierta aceptación, pero todavía no es ampliamente aceptado debido a los costos, la logística, algunas preocupaciones sobre los resultados a largo plazo y el temor a la ruptura de los filtros/sobrealimentación mencionado.

8. Combinación de separación de iones con electrodiálisis y descomposición enzimática de urea (Documento DE 3010414 A1)

40 La electrodiálisis es un principio que comprende varias cámaras, cada una con dos electrodos de diferente polaridad. Las cámaras están separadas por los electrodos mismos y los electrodos son semipermeables para los iones que no atraen por su polaridad. Por lo tanto, las diferentes cámaras pueden ubicarse contiguamente y construir un sistema de alto rendimiento que es capaz de reducir los iones. Se utilizan diferentes tipos de membranas y moléculas portadoras para dirigirse a iones específicos. No todas las sustancias pueden ser abordadas.

45 9. Se prevén otras combinaciones de los sistemas mencionados (Documento WO95/02559)

En este documento de la técnica anterior se utiliza una célula de electrólisis para generar hipoclorito. El fluido es conducido a una unidad desgasificadora, una unidad de filtro de carbón y una unidad de filtro de zeolita usando ureasa. No se han revelado las razones detalladas de la combinación.

10. Purificación de la sangre por electroforesis (Documento US2003187380A1)

50 Se aplica un campo eléctrico para eliminar los componentes metabólicos del plasma o la sangre mediante electroforesis de membrana. Los voltajes aplicados son de hasta 200V e incluso se discute la hemólisis (0,05% de los glóbulos rojos lisados después de una sola pasada). Se pueden tratar muchos tipos diferentes de sustancias, pero el mecanismo de especificidad no está abierto en este documento de la técnica anterior.

11. Sólo se ha encontrado un procedimiento para purificar la orina mediante la destilación del agua para los sistemas de naves espaciales (Documento US20140061127).

5 La destilación es un principio que se ocupa del agua y de los solutos de bajo punto de ebullición, pero sólo puede funcionar en flujo continuo si no existen solutos de bajo punto de ebullición. No se puede destilar completamente más urea. Muchas de las aminas que se encuentran en la orina son de bajo punto de ebullición y por lo tanto la destilación por sí sola no cubre todos los requerimientos. Es necesario tener en cuenta otros aspectos de la gravedad. La destilación del agua en todas las posiciones puede imponer algunas cuestiones técnicas y requiere un alto consumo de energía. También se menciona en este documento de la técnica anterior un biorreactor para poner en contacto la urea con la ureasa inmovilizada (carbono-ureasa activada granulada), con el amoníaco generado conducido a una celda electroquímica posterior para proporcionar energía eléctrica. Finalmente se produce nitrógeno molecular y agua. Este sistema tiene como objetivo no perder ninguna de las sustancias.

15 La ósmosis directa que en un primer paso extrae agua del sistema por osmolaridad es el único principio aparte de la destilación que se dirige al disolvente y no a los solutos. Esto es ventajoso, pero si se utilizan fuerzas osmóticas se necesita una alta osmolaridad. Aunque los ingenieros son libres de utilizar iones que se adapten a las necesidades, se necesita un paso más de ósmosis inversa para extraer de nuevo el agua de la solución de alta osmosis. Esto reduce el número de diferentes solutos ofrecidos a la ósmosis inversa pero consume agua. Además, no puede separar la urea que viene con el arrastre de disolvente.

También se ha sugerido la irradiación UV, pero dado que no extrae solventes, por lo tanto no es una solución conveniente para la generación de dializado ultrapuro.

20 La lista anterior de las diferentes soluciones para purificar el dializado de las toxinas urémicas demuestra que hay soluciones muy específicas para solutos específicos y una multiplicidad de enfoques diferentes.

25 Las soluciones para purificar el ultrafiltrado son diversas y utilizan muchas técnicas diferentes, incluyendo los efectos de un campo eléctrico en los solutos, adsorbiendo los solutos, someténdolos a reacciones químicas principalmente de tipo catalítico o inmovilizándolos en membranas específicas. Por consiguiente, muchos enfoques necesitan desechables y cadenas de suministro. Un sistema técnico que se ocupe de todas las sustancias pertinentes -y todavía desconocidas- consistirá seguramente en combinaciones de los procedimientos mencionados. Esto hace que los dispositivos sean complicados.

Por consiguiente, es un objeto de la invención proporcionar un aparato y un procedimiento para generar dializado para diálisis que no requiere agua pura para purificar el dializado.

30 b) Toxinas urémicas

En la la técnica anterior hay diversidad de procedimientos para eliminar las toxinas urémicas del dializado. La lista anterior de las diferentes soluciones para purificar el dializado de las toxinas urémicas demuestra que hay soluciones muy específicas para solutos específicos.

35 La adsorción, las reacciones catalíticas y la ultrafiltración/ósmosis inversa/avanzada se utilizan para la urea y las moléculas de tamaño medio: La urea puede considerarse la sustancia principal de la uremia -como su nombre indica-, por lo que la urea es un componente principal de la orina humana. La urea no puede ser absorbida en grandes cantidades por el carbón sin refrigeración. 200g de carbón activo son capaces de absorber 2-3mg de urea. Se estima que la excreción de urea es de 5,7 mmol/d/kg de peso corporal. Esto es para una persona de 75kg 430mmol/d o 25g/d, fuertemente dependiendo de la dieta. Esta cantidad no puede ser absorbida por el carbón en cantidades razonables. Por lo tanto, se considera que la ósmosis inversa (OI) remedia la situación. La OI no es el procedimiento favorito para eliminar la urea, ya que el radio de la molécula de urea está en el rango de 0.18nm. Esto es bastante similar al agua (que tiene un diámetro de 0,31nm o un poco menos calculado a partir del volumen molar). Por lo tanto, la urea como molécula no disociada, que no experimenta fuerzas de repulsión de carga, difícilmente puede ser extraída sólo por el tamaño de los poros y/o un tamiz molecular.

45 Otros tamaños de poros y/o un tamiz molecular son incluso un poco más grandes por razones técnicas, ya que el fluido total debe ser suficiente y las presiones no deben exceder la estabilidad de la membrana.

Los poros efectivos de la membrana (no hay realmente poros, es sólo un modelo) muestran tamaños equivalentes calculados de 0,33nm a 0,44nm. Por lo tanto, las tasas de rechazo típicas son tan bajas como 0,2-0,3.

50 Esto significa que el 70-80% de la urea se encuentra todavía en el filtrado después de una sola pasada RO. Se necesitan varias pasadas equivalentes (recirculaciones) con entrada de energía adicional de la bomba. Además, el agua del filtro también se divide por cada pasada de RO. Normalmente sólo el 50% pasa por la membrana. Si el 70% de la urea pasa por la membrana, pero sólo el 50-60% del agua, la urea se enriquece en el filtrado, al contrario que todos los demás solutos que se retienen. Esto se debe a la capacidad del agua para construir conchas de hidratación. Esto hace que la OI sea inviable si se aplica simultáneamente para los solutos sin urea.

La mayoría de las membranas de ultra baja presión son multicapas de película delgada compuestas de polímeros. Por lo tanto, el proceso de transporte tiene un carácter difusivo que obedece a la ecuación de Stoke y es propenso a la obstrucción por la carga. Las tasas de retención de la urea se miden típicamente en 0,17mmol/l. Las concentraciones típicas de urea en plasma que aparecerían aproximadamente en el dializado serían de 5mmol/l, lo que es 30 veces más alto. No está claro si los filtros funcionarán suficientemente durante períodos prolongados a concentraciones más altas. Incluso los científicos relacionados con la NASA, Cabrera y otros, han llegado "a la conclusión de que la urea sigue siendo difícil de rechazar por tales membranas" (Documento US20140061127).

Se hace un gran esfuerzo para que las unidades RO funcionen de forma fiable y duradera. Las capas de sustancias derivadas de los solutos de filtración están obstruyendo las membranas y su interior reduciendo la efectividad o aumentando el ensuciamiento. En particular, el movimiento de rotación de la membrana (que es un esfuerzo mecánico adicional) parece tener un efecto anti-incrustante y se discute para la recuperación de agua de las naves espaciales.

Si el sistema de ósmosis inversa se utiliza en las inmediaciones de los pacientes hay otro grave inconveniente: todo sistema de ósmosis inversa necesita bombas que generen presiones del orden de 500kPa-4000kPa o incluso más y, por lo tanto, no funcionará de forma completamente silenciosa. Es un reto de la construcción mecánica hacer que funcionen con un nivel de ruido suficientemente bajo en entornos silenciosos, como es necesario si un paciente utiliza el dispositivo en su vida diaria.

La descomposición de la urea por enzimas (ureasa) es un procedimiento para hacer accesibles los fragmentos de urea a un tratamiento posterior como las células de electrólisis de amonio o la separación. El NH₃ es una molécula de alta energía que puede ser metabolizada en nitrógeno molecular y agua.

Otros solutos de moléculas pequeñas y medianas pueden ser filtrados más fácilmente por exclusión de tamaño, incluso si las tasas de rechazo son muy inferiores y no óptimas. Los filtros de ósmosis inversa se establecen para eliminar cualquier sustancia de radio molecular significativamente más alto que el agua, siempre que la carga no sea demasiado alta en masa absoluta. Los sistemas de ósmosis inversa cubrirán todas las especificaciones relacionadas con la pureza aquí - no cubrirán las especificaciones con respecto al ahorro de agua - ya que el retentado se pierde - y a la ausencia de ruido. El suministro de energía para la bomba debe ser eléctrico y está en el rango de 10W por l/h.

Procedimientos como la adhesión, la adsorción, la ósmosis inversa y avanzada, la catálisis u otras reacciones químicas y la destilación se elaboran silenciosamente mientras tanto, pero aún pueden sufrir de una practicabilidad, durabilidad, fiabilidad, especificidad y funcionalidad inconvenientes para un sistema cercano al paciente o usado por el paciente. No es fácil construir un sistema técnico que satisfaga las exigencias de eliminación de muchas sustancias diferentes, parte de ellas desconocidas. Sería ventajoso concentrarse en pocas o en una sola sustancia. Además, los costos de la aplicación de estos procedimientos (por ejemplo, los cartuchos absorbentes) son demasiado elevados para quienes viven en países donde el agua es escasa.

Por consiguiente, otro objeto de la invención es proporcionar un aparato y un procedimiento para generar dializado para diálisis que es esencialmente independiente de las toxinas urémicas en el dializado que se producirá en el futuro.

35 c.) cuestiones de suministro de energía

Cualquiera de los sistemas de diálisis de la técnica anterior necesitan su energía en forma eléctrica, la mayoría de ellos usando CA. En particular, los riñones artificiales que se pueden llevar puestos descargan los acumuladores cuando se llevan puestos y necesitan al menos un suministro temporal de la red eléctrica para recargarlos, lo que podría ser aceptable durante los periodos de descanso del paciente. El inconveniente es que hay muchos países con un enorme número de pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERT) que no pueden mantener una red eléctrica descentralizada estable y potente, además de la falta de agua. Incluso para los hospitales esto puede ser un desafío, en particular en situaciones de crisis - la diálisis no puede ser interrumpida durante semanas durante la recuperación del hospital después del impacto de la guerra. Un dispositivo de hemodiálisis convencional necesitará al menos 1000W de energía eléctrica de CA fiable e ininterrumpida durante ciertos períodos de aclarado, limpieza o calentamiento y unos pocos cientos de W durante el tratamiento regular. Sería deseable realizar la diálisis independientemente de las redes eléctricas externas, dado que la energía eléctrica es suministrada por paneles solares en muchos de los países que carecen de una red eléctrica fiable.

Cuando se desarrolla un dispositivo de diálisis en casa o incluso un riñón artificial que se pueda llevar puesto en un primer acercamiento, debería ser aceptable usar la energía eléctrica temporalmente incluso de un cable. Sin embargo, un paso más en el desarrollo debería ser la completa independencia del suministro eléctrico de alta corriente. Un panel solar podría ser un compromiso razonable para operar la diálisis.

Por consiguiente, otro objeto de la invención es proporcionar un aparato y un procedimiento para generar dializado para diálisis que sea eficiente en cuanto a la energía.

d) Funcionamiento descentralizado como riñón artificial

55 Un tema importante además del suministro de energía es la falta de disponibilidad de agua. El agua no es omnipresente en los países de latitudes ecuatoriales, pero la energía solar podría ser suficiente, en particular si hay

una forma de almacenar energía en forma química. Todas las demás deficiencias, como la logística para el mantenimiento, los filtros y otras piezas de repuesto como los cartuchos o la falta de conocimientos técnicos y médicos locales, en principio pueden resolverse incluso en los países menos desarrollados, en comparación con la deficiencia de agua para diálisis, que es difícil de superar.

5 Para resolver este problema la solución prominente sugerida en la técnica anterior es el uso de dializado o ultrafiltrado reclamado del propio paciente dentro de un bucle de retroalimentación y reclamándolo usando uno o varios de los procedimientos mencionados anteriormente. Este principio ha sido sugerido en numerosos documentos de la técnica anterior (Documentos US2003097086, EP2281591, US2010100027, WO09083011, WO11031610, DE7315909) y ya ha dado lugar a riñones artificiales potátiles.

10 Probablemente no todos los requisitos que impone la diálisis descentralizada o portátil podrían cumplirse en una primera aproximación como ha demostrado el pasado. Aunque en los últimos 35 años han aparecido diferentes y alentadores dispositivos que han demostrado que los riñones artificiales potátiles son posibles y pueden mantener vivos a los pacientes durante períodos medidos en años, estos sistemas no han encontrado hasta ahora una aceptación generalizada. No sólo las restricciones técnicas, sino también cierta preocupación por la equivalencia del
15 tratamiento, la toxicidad y la rotura de filtros, relacionada con los inconvenientes del metabolismo de los electrolitos y la acidez, la manipulación del acceso vascular para diálisis en el hogar y el resultado a largo plazo pueden ser la razón, así como los costos de los cartuchos adsorbentes, que son difícilmente aceptados para la diálisis de uso diario. Se puede especular si hay otras razones que no sean los inconvenientes técnicos, pero sin duda alguna los aspectos técnicos no son satisfactorios. Es necesario hacer un esfuerzo especial para abordar los requisitos esenciales como
20 la independencia de la energía, el agua y el adsorbente, la equivalencia de limpieza sin compromisos, el silencio, la manejabilidad y, en caso de que se pretenda usar, el escaso peso. Además, una generación de energía interna silenciosa sería ventajosa para mantener al menos los componentes esenciales como las bombas, la lógica de control y las conexiones externas en funcionamiento si la capacidad del acumulador se está agotando.

25 Los sistemas que atienden la necesidad de los pacientes indigentes que no pueden pagar la supervisión médica continua están obligados además a ser muy moderados en cuanto a los costos del tratamiento y el manejo del tratamiento de esos sistemas sin apoyo médico continuo debe ser sencillo, inherentemente seguro y fácil de manejar. Imaginar que un paciente capacitado realiza la diálisis por sí mismo durante períodos más largos (varios meses) sin supervisión médica (como alternativa a la muerte) implica una seguridad y una observación de los parámetros sanguíneos mucho más crucial que en la diálisis de un hospital. El sistema debería además poder limpiar y purificar
30 los filtros reutilizados con agua pura. Uno de los inconvenientes restantes de toda la tecnología existente que funciona con el ultrafiltrado es que sólo puede actuar adecuadamente en solutos conocidos. Los solutos desconocidos pueden o no ser eliminados eficazmente del dializado y tienen el potencial de imponer modificaciones técnicas. Además de la eliminación no total de los solutos de las toxinas urémicas conocidas, ésta es la razón por la que no se puede garantizar que la calidad del tratamiento sea equivalente a la de un sistema de hemodiálisis normal alimentado con agua pura y
35 ósmosis inversa. Es obvio que cumplir con todos los requisitos es todavía un enorme esfuerzo y también sería un salto significativo para abordar la mayoría de ellos con éxito. La presente invención tiene como objetivo mejorar algunos de ellos, no todos. En algunos aspectos va un poco más allá de las técnicas existentes.

40 Procedimientos como la destilación, la adsorción o el uso de bombas de alta presión (ósmosis inversa) no cumplen plenamente los requisitos esenciales, como la suficiente independencia de la energía eléctrica o el agua y el suministro desechable, la facilidad de uso, la equivalencia del tratamiento y los costos. La toxicidad de las sustancias liberadas por los cartuchos y las infecciones son otros motivos de preocupación. Todavía hay cuestiones sin resolver.

Por consiguiente, otro objeto de la invención es proporcionar un aparato y un procedimiento para generar dializado para diálisis que sea independiente del suministro externo de agua y energía eléctrica.

Sumario de la invención

45 Uno o más de los objetos mencionados de la invención se resuelven por el aparato y el procedimiento definidos en las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferidas de la invención se especifican en las reivindicaciones dependientes.

50 Según la invención, se proporciona un aparato para generar dializado para diálisis que comprende una salida de dializado y una entrada de dializado y un medio purificador de dializado, en el que el medio purificador comprende un criopurificador para generar agua pura, la entrada del criopurificador está conectada a la salida de dializado y la salida del criopurificador está conectada a la entrada de dializado.

55 Según la invención, el criopurificador puede ser similar a un concentrador por congelación con la diferencia de que el agua pura es el producto a utilizar y el concentrado se descarga. Por consiguiente, cualquier concentrador por congelación conocido por el experto en la materia puede ser utilizado, lo cual es adecuado para la invención y puede ser adaptado al dializador.

Según la invención, el criopurificador puede comprender un contenedor de crecimiento de cristales de hielo y una columna de lavado.

- Según la invención, la salida del criopurificador puede ser una salida de agua pura conectada a la entrada de dializado.
- Según la invención, un criopurificador puede combinarse con un dializado estándar para proporcionar un aparato de acuerdo con la invención.
- 5 Según la invención, el medio de prepurificación del dializado puede ser provisto entre la salida del dializado y la entrada del criopurificador.
- Según la invención, el medio de prepurificación del dializado puede ser provisto entre la salida del criopurificador y la entrada del dializado. Esta realización ofrece la ventaja de que el tiempo de vida de los medios de postpurificación, por ejemplo, un medio de purificación por ósmosis inversa puede ser aumentado. Además, puede ser posible proporcionar agua para ser utilizada con otros pacientes y/o para fines de desinfección del aparato y otros dispositivos médicos.
- 10 Según la invención, un medio de intercambio de calor puede ser provisto para proveer intercambio de calor entre la entrada del criopurificador y un calentador en la salida del criopurificador.
- Según la invención, se pueden proporcionar un medio de intercambio de calor entre la entrada del criogenerador y un calentador en la salida de la columna de lavado.
- 15 Según la invención, el aparato puede ser separado en una estación base y una unidad portátil.
- Según la invención, el aparato puede comprender una interfaz de acoplamiento para conectar la estación base con la unidad portátil.
- Según la invención, los medios de purificación y/o el criopurificador pueden ser integrados en la unidad portátil.
- 20 Según la invención, la entrada del dializado puede ser la entrada de una máquina de hemodiálisis y la salida del dializado puede ser la salida de la máquina de hemodiálisis.
- Según la invención, la entrada del dializado puede ser la entrada de un dializador y la salida del dializado puede ser la salida del dializador.
- Según la invención, la entrada de dializado puede ser una entrada de dializado peritoneal y la salida de dializado puede ser una salida de dializado peritoneal.
- 25 Según la invención también se proporciona un procedimiento para recuperar el dializado fresco del ultrafiltrado y el dializado perdido extraído de un paciente de diálisis, que comprende los siguientes pasos:
- a) Preparar una suspensión de hielo a partir del dializado, en la que la suspensión de hielo contiene cristales de hielo y un líquido que contiene solutos; y
 - b) Separar los cristales de hielo del líquido que contiene los solutos.
- 30 Según la invención, la cantidad de agua pura que debe ser referida al dializador puede y debe ser regulada de tal manera que el paciente no se deshidrate ni se sobrehidrate.
- Según la invención del paso (a) la temperatura puede estar entre 0 °C y la temperatura eutéctica, que es inferior a 0 °C.
- Según la invención del paso a) se puede utilizar una semilla de cristal.
- 35 Según la invención, un activador de crecimiento de cristales puede ser aplicado en el paso (a). Según la invención, el activador de crecimiento de cristales puede ser la glucosa.
- Según la invención del paso a) se puede aplicar el superenfriamiento.
- Según la invención del paso a), la cristalización de hielo puede ser controlada por espectroscopia de infrarrojos y/o Raman.
- 40 Según la invención, la separación de los cristales de hielo del líquido puede obtenerse mediante la crio-purificación y/o concentración por congelación.
- Con otras palabras, la concentración por congelación puede ser usada para obtener el agua pura en forma de cristales de hielo a temperaturas bajo cero. Preferiblemente se puede utilizar un cristalizador y una columna de lavado. El cristalizador puede ser un recipiente con una camisa de refrigeración. La pared interna del recipiente puede ser raspada. La pared exterior puede ser enfriada por un refrigerante circulante. La producción de hielo y el crecimiento de los cristales puede tener lugar dentro del cristalizador. Al variar el tiempo de residencia, los cristales de hielo crecen, creando una distribución óptima del tamaño de los cristales para una separación eficiente. En la columna de lavado,
- 45

el líquido concentrado puede ser separado eficientemente de los cristales de hielo. Un lecho de cristales de hielo comprimido puede lavarse con hielo derretido para eliminar todo rastro de líquido concentrado.

Según la invención, el aparato puede comprender una multiplicidad de interfaces de acoplamiento para conectar una pluralidad de unidades portátiles con la estación base.

- 5 Según la invención, la interfaz de acoplamiento puede comprender interfaces para conectar los depósitos proporcionados en la estación base y la unidad portátil.

Según la invención, los componentes del aparato pueden separarse en componentes fijos y portátiles para mejorar su uso.

- 10 Según la invención, el aparato puede separarse en una unidad base (o estación base) y una o más unidades portátiles. En caso de que haya más unidades portátiles, estas unidades portátiles pueden utilizarse simultáneamente, si la unidad básica tiene un tamaño apropiado.

- 15 La unidad portátil puede comprender un pequeño depósito para el dializado fresco y usado, un dispositivo de bomba para bombear sangre y dializado, una unidad de filtrado de diálisis que funcione en contracorriente, una unidad de dosificación para añadir aditivos al agua dulce a fin de obtener dializado fresco, una unidad de control, un pequeño depósito de hidrógeno y un acumulador para proporcionar energía suficiente para hacer funcionar el dispositivo durante unas pocas horas. Alternativa o adicionalmente, se puede proporcionar una pila de combustible de hidrógeno (para hacer funcionar la unidad portátil durante unas horas) y/o un pequeño acumulador que se utilizará para poner en marcha la unidad portátil cuando la pila de combustible no esté en funcionamiento. Además, la unidad portátil puede comprender una interfaz que coincida con la de la unidad básica, de manera que pueda descargarse dializado y agua, electrolito, aditivos, hidrógeno y rellenarse para hacer funcionar la unidad portátil y su pila de combustible. Los componentes deben estar diseñados para satisfacer las necesidades de un dispositivo portátil, es decir, el peso total, incluidos los materiales, no debe exceder de 6 a 8 kg. El paciente puede elegir un equilibrio entre la cantidad de agua absorbida y el tiempo de funcionamiento de la diálisis hasta la recarga para satisfacer sus necesidades de peso personal cuando lleve el riñón artificial portátil.
- 20

- 25 Según una realización de la invención, la unidad portátil puede comprender un criopurificador completo en el que se puede incluir el sistema completo de purificación del dializado para purificar el dializado mediante la concentración por congelación del dializado y tomando el agua pura de la concentración por congelación como dializado para hacerla recircular a la salida del dializado.

- 30 Basándose en las consideraciones del creciente número de toxinas urémicas identificadas y en el hecho de que siempre se adoptará el agua para la diálisis, es útil separar el agua y no las toxinas urémicas de una cantidad determinada de dializado o ultrafiltrado gastado. El agua puede identificarse por sus propiedades moleculares, ya que tiene forma y geometría molecular exterior, longitud y fuerza de los enlaces de hidrógeno con otras moléculas de agua, distribución y polarización de la carga, componentes atómicos, elasticidad y tensibilidad molecular, niveles de energía molecular, sus propiedades electroquímicas como el intercambio de protones y algunas más.

- 35 Algunas de las propiedades mencionadas anteriormente son importantes para constituir una red cristalina de hielo cuando se congela. Con mucho, con la mayoría de las sustancias el agua construirá un sistema eutéctico que tiene un punto de congelación más bajo que el agua sola. A medida que los cristales de hielo crecen, excluyen de forma fiable otras moléculas que permanecen en la fase líquida. Reduciendo la temperatura cada vez más, pero aún por encima de la temperatura de fusión eutéctica, la fase líquida externa se acercará a la concentración del punto eutéctico. Esto es bien conocido por el experto en la materia y puede ser usado para la purificación.
- 40

Algunos de los conocimientos del experto en la materia en relación con la formación de hielo pueden encontrarse en el siguiente sitio web, en el que su contenido se incorpora a la presente divulgación de la presente invención por referencia: http://www.lsbu.ac.uk/water/hexagonal_ice.html.

- 45 A temperaturas por debajo de 0°C bajo presión atmosférica el agua se cristaliza con múltiplos de una caja hexagonal a un cristal hexagonal llamado hielo Ih. Todas las moléculas de agua dentro del hielo Ih experimentan ambientes moleculares idénticos con una moderada eficiencia de empaquetamiento de aproximadamente 1/3 - por lo que hay mucho espacio intersticial en la red. La constante de la cuadrícula c (distancia de los planos basales) con 0,7356nm (a 250K) difiere ligeramente de la simetría hexagonal ideal c de 0,7378nm -debido a la tenacidad de las moléculas y a la fuerza de unión del hidrógeno H-O. La constante a (espaciado lateral de la red) es de 0,45181nm.

- 50 Las distancias de las cuadrículas son típicas para el hielo a una temperatura (250K) y presión atmosférica dadas. Un estudio de difracción de neutrones de alta resolución sobre la geometría molecular del hielo Ih puede encontrarse en "The Structure of Ice Ih by Neutron Diffraction", Kuhs WF, Lehmann MS, J Phys Chem 1983, 87, 4312-4313.

- 55 La idoneidad de una molécula para ser insertada en una red de hielo Ih depende en gran medida de su tamaño, composición atómica, longitud de los enlaces, el número, dirección y fuerza de los enlaces de hidrógeno que pueden establecerse con otros vecinos. De la literatura mencionada anteriormente también se puede concluir que incluso las propiedades características de transferencia de protones son relevantes para la estabilidad del hielo Ih (Mecanismo

de Grotthuss). Para que una molécula participe en la formación de hielo lh, estos enlaces son esenciales pero no suficientes. Esto significa que una molécula debe cumplir estas condiciones en un alto grado si el proceso de congelación del hielo una vez ha comenzado a ser insertado en la red. Pero no obliga a que el proceso de formación de hielo comience en absoluto. Es un hecho bien conocido que el agua pura puede ser subenfriada sin congelarse hasta -40°C.

Hay otra condición que debe cumplirse: Mirando la situación simplificada de un cristal de hielo esférico la energía libre de Gibbs (ΔG) es relevante para decidir si un gránulo o una esfera de hielo crecerá en absoluto. ΔG describe la cantidad de energía necesaria cuando una molécula transita de un fluido a la fase de hielo. Mientras ΔG sea positivo la transición no ocurrirá, el ΔG negativo permite el tránsito a la esfera de hielo a medida que se libera la energía. Y viceversa:

Siempre que una molécula de agua dentro del cristal la energía libre después del paso de la superficie a la fase exterior del líquido sea menor que la energía libre que tenía dentro saldrá del cristal. Este es el caso en particular de las esferas muy pequeñas con alta tensión superficial. Tienden a encogerse. Por lo tanto ΔG puede ser escrito como:

$$(G1) \Delta G = 4\pi r^2 \sigma - \frac{4\pi r^3}{3V_{mol}} RT \ln(1 + S)$$

siendo r el radio de la esfera, σ la tensión superficial, S la relación de supersaturación del agua cerca de la interfase según la línea de liquidus en el diagrama de la fase eutéctica y la temperatura, R la constante de gas, T la temperatura y V_{mol} el volumen de un mol de agua. El tamaño crítico r_{crit} cuando el cristal no crece ni se encoge - el tamaño mínimo para la granulación - está definido por

$$(G2) \frac{d\Delta G}{dr} = 0 = 8\pi r\sigma - 4\pi \frac{r^2}{V_{mol}} RT \ln(1 + S)$$

$$r_{crit} = \frac{2\sigma V_{mol}}{RT \ln(1+S)}$$

G2 se conoce como la ecuación de Gibbs-Thomson. Suponiendo condiciones casi de equilibrio, la relación de supersaturación S concentración / concentración de equilibrio debe ser cercana a 1, inmediatamente después del inicio de la granulación será ligeramente superior, por lo que queda una incertidumbre en la siguiente consideración.

Además σ depende fuertemente de las sustancias asociadas en la interfaz, el tamaño de la esfera y la temperatura. En particular para las esferas pequeñas σ crece. Los valores de σ pueden obtenerse de la literatura para superficies planas. Para obtener una estimación muy aproximada del límite inferior del r_{crit} asumimos que la tensión superficial apolar (Lifshitz-vdWaals-) del hielo hacia las moléculas no acuáticas es de aproximadamente 30 mN/m a 273,15 K, aunque las superficies reales no son planas. Usando este valor se obtiene un r_{crit} de 0,68 nm. Una esfera de este tamaño consiste en unas 50 moléculas de agua. Mientras la esfera sea más pequeña no crecerá y por lo tanto alimentará a las más grandes del vecindario (maduración de Ostwald) a costa de su propia sustancia. Como este es el límite inferior, se puede esperar que los cristales de hielo sólo crezcan si son significativamente más grandes.

Las aglomeraciones de moléculas de no-agua de ese tamaño pueden servir como semilla de cristalización si se cumplen ciertas condiciones de superficie. Aunque el proceso de siembra es mucho más complicado y sigue siendo objeto de discusión científica, es una estimación muy aproximada del tamaño que debe tener al menos una semilla. Esto coincide groseramente con los resultados experimentales: los racimos icosaédricos de agua líquida contienen típicamente 280 moléculas de agua con un diámetro de 3 nm. En su núcleo interno, se informa que la cristalización comienza con 275 +/- 25 moléculas. Se supone que el hielo creciente excluye casi todos los solutos a presión ambiente. Sólo hay una excepción a esta regla en la que las propiedades moleculares son muy similares a las del agua: el fluoruro de amonio. El NH4F puede contener hasta 7,4 mol% debido a su similitud estructural y se considera la única sustancia que puede construir una solución sólida con el hielo. Incluso la fuerza de la fuerza de restricción que mantiene las partículas e impurezas fuera del hielo o que mueve la granulación del hielo - llamada el efecto de clavado - se puede encontrar en la literatura:

$$(G3) F_{limitada} = \pi \sigma r_{partícula}$$

que está en el rango de 65pN para la partícula de r_{crit} . Como dicha partícula tiene fuerzas de gravedad de $10^{-23}N$ las impurezas muy pequeñas son lo suficientemente livianas como para que puedan ser excluidas por las fuerzas de tensión superficial del cristal en crecimiento. Como $F_{limitada}$ crece a una potencia de 1 con r , la fuerza de gravedad a una potencia de 3, el principio funcionará de manera fiable sólo para las impurezas menores de aproximadamente 5µm, un tamaño que puede filtrarse fácilmente incluso a altos caudales.

Mientras el fluoruro de amonio sea absolutamente inesperado del medio ambiente o del paciente, será seguro limpiar el ultrafiltrado o el dializado usando la criopurificación.

Este principio de purificar el agua u otros disolventes que forman cristales a partir de contaminantes es bien conocido en toda la industria alimentaria y de bebidas y ha sido ampliamente utilizado en grandes plantas de producción.

5 Sorprendentemente, puede ser adaptado a la diálisis, por ejemplo con un montaje representado en la Fig. 1 que muestra una criopreparación ejemplar de dializado.

Según la invención, el líquido que contiene los solutos puede ser analizado como la orina.

10 Normalmente, no se dispone de orina de los pacientes que se someten a diálisis. Estos pacientes no tienen su propia diuresis natural debido a su insuficiencia renal terminal. Sin embargo, el líquido que contiene los solutos obtenidos por el procedimiento y/o el aparato de acuerdo con la invención puede utilizarse como una especie de orina artificial porque estará suficientemente concentrada para estar por encima de los límites de detección del equipo de laboratorio, es decir, el dializado se purificará y el líquido que contiene los solutos se concentrará. Este concentrado, es decir, el líquido que contiene los solutos, no es idéntico a la orina natural porque el procedimiento está optimizado para llevar a cabo la diálisis. No obstante, puede ser posible derivar parámetros clínicos de la orina artificial (el líquido que contiene los solutos) obtenida de acuerdo con la invención similar, dado que los parámetros clínicos son derivables de la orina real. Pueden realizarse análisis estándar, por ejemplo, en relación con las enfermedades metabólicas (diabetes, disfunción hepática, etc.), ya que pueden alcanzarse concentraciones de los solutos que son suficientes para el equipo utilizado para el análisis de la orina natural. A efectos de calibración pueden utilizarse las relaciones de las concentraciones de los diversos solutos en lugar de los valores de concentración absolutos porque todos los componentes se concentran por el mismo factor. El análisis de la orina artificial también puede utilizarse para optimizar el equipo y los parámetros que se utilizarán para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención. La supervisión de la concentración de los solutos proporcionará información sobre la eficacia del procedimiento. De este modo, se pueden definir tipos de filtro y parámetros de limpieza apropiados para obtener resultados aceptables y/o mejores. La calidad y/o la pureza del dializado pueden ser mejoradas de esta manera. Esto es ventajoso con respecto a la diálisis conocida, en la que no se puede determinar la concentración de solutos porque la concentración está por debajo del límite de detección del equipo de laboratorio normalmente utilizado.

25 La invención se describe con referencia a las figuras que muestran las realizaciones de la invención, en las que se utilizarán los siguientes signos de referencia:

- 1 entrada de sangre
- 30 2 salida de sangre
- 3 bomba de sangre
- 4 dializador
- 5 transferencia de ultrafiltrado
- 6 entrada de dializado
- 35 7 salida de dializado
- 8 catéter SN o DN
- 9 unidad de equilibrio de volumen
- 10 derivación de cebado
- 11 bomba de cebado
- 40 12 bomba de dosificación de ultrafiltrado
- 13 depósito de dializado gastado
- 14 unidad de electrolisis
- 15 medio de escape de gas dividido
- 16 línea de residuos de basura
- 45 17 medio de calefacción
- 18 separación de hidrógeno / filtro de tamaño de poros y/o tamiz molecular
- 19 bomba de hidrógeno

- 20 depósito de hidrógeno
- 21 pila de combustible de hidrógeno
- 22 depósito de agua pura
- 23 paneles solares fotovoltaicos
- 5 24 unidad de potencia y control
- 25 medio de almacenamiento, por ejemplo, NaCl, Bic, Anticoagulante
- 26 línea de alimentación eléctrica
- 27 depósito de hidrógeno portátil
- 28 pila de combustible de hidrógeno para el suministro de energía
- 10 29 depósito de agua pura
- 30 bomba de dializado fresco
- 31 medios de almacenamiento local, por ejemplo, NaCl, Bic, Anticoagulante
- 32 unidad de dosificación/mezcla
- 33 unidad de potencia y control
- 15 34 interfaz de acoplamiento
- 35 línea para el agua de otras fuentes (opcional)
- 36 línea para el hidrógeno del filtro 18
- 37 el oxígeno del aire del ambiente
- 38 aire
- 20 39 línea para eliminar O₂, NH₃, Cl₂
- 40 oxígeno del aire ambiental
- 41 línea de dosificación
- 42 vena
- 43 depósito de dializado
- 25 44 estación base
- 45 unidad portátil
- 101 entrada de dializado
- 102 boquilla de entrada de dializado
- 103 unidad cristizador-calentador-enfriador
- 30 104 boquilla de entrada de cristal de semilla
- 105 contenedor para el crecimiento de los cristales de hielo
- 106 camisa de refrigeración de 5
- 107 suspensión de hielo
- 108 agitador
- 35 109 retroalimentación para la preparación de semilla
- 110 alimentación de la columna de lavado

- 111 entrada de suspensión para la columna de lavado
- 112 columna de lavado (wc)
- 113 pistón para empujar la suspensión a través del wc 12
- 114 válvulas para el control del flujo
- 5 115 filtro de fase líquida
- 116 salida de concentrado
- 117 mezcla de fase líquida y sólida
- 118 frente de lavado
- 119 hielo puro y líquido puro
- 10 120 rascador de hielo giratorio
- 121 calentador
- 122 tubería de suspensión pura (sólida y líquida)
- 123 bomba
- 124 bucle de retroalimentación de agua pura (líquido)
- 15 125 salida de agua pura para la diálisis
- 126 suspensión pura (sólida y líquida)
- 130 criopurificador
- 218 destilador opcional y/o sistema RO en la alimentación de dializado
- 236 intercambiador de calor opcional

20

Breve descripción de las figuras

Fig. 1 es un diagrama esquemático de una primera realización de la invención.

Fig. 2 es un diagrama esquemático de un aparato de dializado de acuerdo con una realización de la invención.

Descripción detallada de las realizaciones

- 25 La figura 1 muestra una representación de la invención en la que el dializador es para conectarse a la entrada de dializado 101 y a la salida de agua pura (o salida de dializado) 125.

- 30 La figura 1 es un diagrama esquemático del criopurificador 130 de la realización de la invención. El criopurificador 130 comprende un cristalizador, es decir, un contenedor para el crecimiento de cristales de hielo 105. Hay una camisa de refrigeración 106 para enfriar el contenido del contenedor 105. La entrada de dializado 101 proporciona dializado del dializador 4 (véase la figura 2) que se pulveriza en el contenedor a través de la boquilla de entrada de dializado 102.

- 35 La suspensión de hielo 107 dentro del contenedor 105 es agitada por el agitador 108 y descargada a la línea de retroalimentación 109 para la preparación opcional de semillas y la línea de alimentación de suspensión 110 a la columna de lavado 112. La línea de retroalimentación 109 alimenta una porción de la suspensión de hielo 107 a la unidad de cristalización-calefacción-enfriamiento 103 y luego a la boquilla de entrada de cristales de la semilla 104.

- Existe un número de válvulas 114 para el control del flujo que se regulan de acuerdo con los conocimientos de la persona experta en la técnica.

- La suspensión de hielo 107 del contenedor 105 se introduce en la columna de lavado 112 a través de la entrada de la suspensión 111.

- 40 Un pistón hidráulico 113 puede ser usado para empujar la suspensión a través de la columna de lavado 112, es decir, a través del filtro de fase líquida 115. En el fondo de la columna de lavado 112 hay una salida 116 para descargar el concentrado. En el lado izquierdo de la parte superior de la columna de lavado hay un tubo de suspensión pura 122 a través del cual se bombea el sólido y el líquido en dirección a la salida de agua pura 125. Una parte del agua pura se

introduce en el circuito de retroalimentación de agua pura 124 que está conectado al lado derecho de la parte superior de la columna de lavado.

Debido a la presión de la bomba 123, el agua pura se introduce en la columna de lavado 112 y se aclara a través de la suspensión de hielo en la columna de lavado a través del frente de lavado 118. De este modo, el concentrado se lava del hielo y se concentra en la parte inferior de la columna de lavado 112, de modo que puede ser descargado a través de la salida de concentrado 116. Debido al frente de lavado 118, hay esencialmente hielo puro y líquido puro 119 en la parte superior de la columna de lavado 112. En la parte superior hay un rascador de hielo giratorio 120 que raspa la capa superior del frente de lavado, de modo que encima de él se obtiene suspensión pura 126 que se introduce en la línea de suspensión pura 122 mediante la succión de la bomba 123. Un calentador 121 puede ser usado para generar agua pura a partir del suspensión pura.

Se pueden proporcionar medios opcionales 218 para pre-purificar el dializado. Por ejemplo, puede proporcionarse un destilador y/o un sistema de ósmosis inversa y/o un separador de grasas en la línea de alimentación del dializado antes de la entrada del dializado 101, como se muestra en la figura 2.

Opcionalmente se provee un intercambiador de calor 136 entre la entrada de dializado 101 y el calentador 121 como se muestra en la Fig. 2.

La figura 2 muestra una realización según la invención. Un catéter 8 se inserta en la vena 42 de un paciente. El catéter tiene forma de Y, en el que una rama del catéter 8 está conectada a la entrada de sangre 1 y la otra rama del catéter 8 a la salida de sangre 2. El catéter 8 puede ser un catéter de una sola aguja (SN) o un catéter de doble aguja (DN). Se proporciona una bomba de sangre 3 para bombear la sangre del paciente de la vena 42 al dializador 4. En el dializador 4 se realiza una transferencia de ultrafiltrado 5. Existe un circuito de dializado que fluye en dirección opuesta a través del dializador 4, que tiene una entrada de dializado 6 y una salida de dializado 7. En el circuito de dializado hay una derivación de cebado 10 y una bomba de cebado 11. Esto permite llenar completamente la máquina con el ultrafiltrado del paciente inicialmente cuando se inicia la diálisis por primera vez. Además existe una unidad de equilibrio de volumen 9 que acopla el circuito de dializado con un circuito de agua fresca. El diseño específico del dializador y del sistema de equilibrio y los componentes mencionados son conocidos por la persona experta en la técnica.

Una bomba de dosificación de ultrafiltrado 12 está bombeando el dializado al depósito de dializado 13 agotado. Opcionalmente, el agua de otras fuentes también puede alimentar el depósito de dializado usado 13 a través de la línea opcional 35. Sin embargo, se prefiere utilizar sólo el dializado obtenido del dializador.

El dializado es entonces alimentado en un criopurificador. El criopurificador puede comprender un contenedor de crecimiento de cristales de hielo 105 y una columna de lavado 112. Sus detalles se muestran en la Fig. 1. En la Fig. 2 se han utilizado los mismos números de referencia y se hace referencia a la descripción de la realización de la Fig. 1.

Hay varios medios de calentamiento 17 utilizados para mantener los materiales a un nivel de temperatura apropiado. Los medios de calentamiento son conocidos por la persona experta en la técnica y no necesitan ser descritos con más detalle en la presente memoria.

La temperatura óptima de trabajo del criopurificador es inferior a 0 °C y superior a la temperatura eutéctica.

El agua pura obtenida por el criopurificador se introduce en el depósito de agua pura 22. Existe una unidad de dosificación/adhesión 32 que proporciona cantidades adecuadas de un medio de almacenamiento 25 y 31 al agua pura a través de la línea de dosificación 41, como NaCl, Bic y anticoagulación, de manera que se obtiene un dializado fresco e individual para su uso posterior. La bomba 30 lleva este dializado fresco a la unidad de equilibrio de volumen 9.

La energía es proporcionada por paneles solares fotovoltaicos 23. Se pueden utilizar otros medios de suministro de energía adicionales y/o como alternativa. Se proporcionan líneas de alimentación eléctrica para suministrar energía eléctrica a los diversos componentes. Algunos de ellos se muestran en las figuras. Además hay una unidad de potencia y control 24 para accionar los aparatos que se muestran en las figuras.

El aparato que se muestra en la Fig. 2 está separado en una estación base 44 a la izquierda y una unidad portátil 45 a la derecha. La unidad portátil está diseñada de tal manera que el paciente puede mantener la unidad portátil en la persona para tener la opción de una diálisis continua similar a la función de los riñones. La unidad portátil puede recargarse a intervalos en la estación base. Será posible tener una o más porciones portátiles para una estación base, dependiendo del tamaño y la capacidad de la estación base. También será posible recargar y dar servicio a la porción portátil en diferentes estaciones base. Sin embargo, es preferible tener una estación base para un paciente porque así los requisitos de limpieza no tienen por qué ser tan altos como en las instalaciones en las que diferentes pacientes utilizan la misma estación base.

El dispositivo mostrado en la Fig. 2 tiene una interfaz de acoplamiento 34. Como se muestra en la Fig. 2, algunos depósitos de la Fig. 1 están separados en un depósito grande para la estación base y un depósito más pequeño para la unidad portátil.

Por consiguiente, la unidad portátil 45 comprende un pequeño depósito de dializado 13 para ser conectado con el depósito de dializado 13 de la estación base 44, un pequeño depósito de hidrógeno 27 para ser conectado con el depósito de dializado 20 de la estación base 44, un pequeño depósito de agua 29 para ser conectado con el depósito de agua 22 de la estación base 44, y un medio de pequeño depósito 31 para ser conectado con el medio de depósito 25 de la estación base 44. La interfaz de acoplamiento está diseñada de tal manera que los materiales pueden ser descargados (44 a 13) y recargados (20 a 27, 26 a 29 y 25 a 31) en unos pocos minutos o incluso menos, en particular comparable a una visita al baño. Opcionalmente se puede cargar energía en la unidad portátil si es necesario.

Además, la unidad portátil 45 puede comprender una célula de combustible de hidrógeno local 28 que se utilizará como fuente de energía para la unidad portátil 45. Para ahorrar peso, la celda de combustible de hidrógeno local 28 utiliza el oxígeno 39 del aire ambiental. Se pueden proporcionar fuentes de alimentación adicionales o alternativas conocidas por la persona experta en la técnica.

La unidad portátil 45 puede comprender una unidad local de potencia y control 33.

La configuración de la Fig. 1 puede ser usada para la criopurificación del dializado. Comprende un sistema de crecimiento de cristales y una columna de lavado. Ambos elementos representan una realización simbólica y deben entenderse como una posible realización de la generación de cristales de hielo como medio de purificación del agua en la diálisis.

Según una realización de la invención, los componentes de la unidad portátil 45 y la unidad base 44 pueden combinarse en una unidad portátil solamente. Alternativamente, también pueden ser combinados en la unidad base solamente.

En otro contexto técnico que la diálisis, no es de interés la purificación sino la concentración suave sin degradación de calor. La concentración de jugo de fruta sería un ejemplo donde no se procesa el agua pura (25 en la figura 1) sino el concentrado (16 en la figura 1). Sin embargo, hasta el conocimiento del inventor, este principio nunca se ha aplicado a un sistema de preparación de dializado de un riñón artificial portátil (WAK), como se muestra en la figura 2. La adopción de este principio a una estación base de un sistema de diálisis independiente que, por lo tanto, permite el acceso a agua ultrapura alimentada únicamente con el ultrafiltrado de los pacientes o el dializado gastado es una combinación inesperada de dos tecnologías bien establecidas que, en su combinación, permiten la diálisis independiente del hospital. Esto nunca se ha considerado

En particular, la separación en una estación base y una parte portátil en combinación con la criopurificación del dializado hace que el sistema sea muy versátil. Esto se muestra en la realización de la Fig. 2.

La realización de la Fig. 2 muestra la invención con respecto a un dializador. También es posible utilizar los aspectos en el contexto de la diálisis peritoneal como se mencionó anteriormente y se presenta en las reivindicaciones.

La figura 2 muestra la integración de un sistema de criopurificación en un sistema de diálisis que consiste en una estación base y un riñón artificial que se puede llevar puesto (WAK). Utilizando energía solar, su funcionamiento puede ser autónomo sin suministro de la red o alimentación externa de agua que no sea del ultrafiltrado del paciente. El sistema es ligero y tiene bajos requerimientos de energía para que pueda funcionar incluso en un coche. Como la estación base no tiene componentes costosos, un solo paciente también puede operar varias estaciones base, cada una de ellas situada en un lugar diferente, de modo que se pueda realizar una independencia ampliada desconocida antes para los pacientes en diálisis. El tiempo de funcionamiento de la parte que se puede llevar puesta es del orden de 3 horas antes de que se tenga que realizar otra recarga de 45s. La alimentación facultativa con pilas de hidrógeno y de combustible es superior a los acumuladores en lo que respecta a baterías de energía de bajo peso y la rápida recarga.

Según las consideraciones sobre la pureza segura e intrínseca del hielo del principio mencionadas anteriormente, las necesidades de energía para la purificación son moderadas en comparación con la destilación (334 kJ/kg en comparación con 2257 kJ/kg), que es aproximadamente 1/7. Esto hace que la diálisis de bajo flujo de 18 horas al día con un flujo de dializado de aproximadamente 25 ml/min sea muy rentable, ya que por hora de diálisis se necesitaría una cantidad de 1,51 u 83,3 moles de agua. La energía eléctrica necesaria para realizar el proceso es de 140W sin recuperación de calor. Esto es lo suficientemente bajo para ser impulsado incluso por un generador de coche o paneles solares. Alternativamente o adicionalmente, el suministro de energía puede hacerse con botellas de gas propano. El propano tiene la ventaja de que puede ser quemado directamente en las células de combustible.

Esto permite la operación descentralizada de la estación base lejos del suministro de energía eléctrica o de los recursos de agua pura. En particular, esta última está satisfaciendo una necesidad urgente de millones de pacientes de diálisis en el mundo en desarrollo. El sistema puede ser construido lo suficientemente pequeño para ser colocado en un aparador o en un coche.

La separación de una estación base y una parte portátil reduce la carga de los pacientes a una restricción que no está más allá de la restricción que la frecuente asistencia regular a un baño impone a las personas sanas. La clave es transferir todas las sustancias y la energía a través de la interfaz de conexión dedicada durante 30-45 s. Para un tratamiento de 3 horas, 4,51 de agua pura tienen que ser vertidas en la parte que se puede llevar puesta, así como la

misma cantidad del período anterior tiene que ser desechada. Además, los electrolitos, anticoagulantes, glucosa y otros ingredientes del dializado recién preparado tienen que ser transferidos. Un problema podría ser la transferencia de energía a la calefacción y las bombas del dializado. Mientras se usen acumuladores, tienen que ser reemplazados usando un sistema de click usado conocido en los taladros inalámbricos o similares. Como la energía eléctrica necesaria para la calefacción, varias bombas y el control en la parte portátil está en el rango de no menos de SOW, una operación segura de 3h necesitaría un acumulador de 12V 12Ah. El tamaño y el peso de ese acumulador podría reducirse aún más en el futuro, pero sigue siendo una carga de peso adicional de 2 a 3 kg, dependiendo del estado de la técnica del acumulador en uso. La recarga y el envejecimiento de estos acumuladores sería otro problema. Aunque es posible alimentar la parte portátil por medio de un acumulador, es ventajoso alimentarla con una pequeña pila de combustible y un depósito de hidrógeno por razones de peso y de recarga instantánea. Esta tecnología utiliza una alta energía por peso del hidrógeno. Una cantidad de 270 ml de hidrógeno comprimido a 20 MPa (200bar) tiene un peso de sólo 5g, puede ser aportado en 30 s y además puede alimentar el dispositivo portátil durante 3h. Incluso los quadcopters usan esta tecnología hoy en día en lugar de los acumuladores.

La combinación de tecnología de criopurificación, alimentación de hidrógeno y separación de las máquinas de diálisis en una o más estaciones base en diferentes lugares y una parte rápidamente recargable de sólo unos pocos kilogramos de peso que puede llevarse en un chaleco revela una ventaja inesperada para el experto en la materia, así como para los pacientes, y tiene un alto potencial de reducción de costos y de mejora de la capacidad de los pacientes para participar en la vida social y el trabajo. Además, el principio permite una diálisis de 18 horas por día o incluso una diálisis nocturna. Desde el punto de vista técnico, la diálisis debe interrumpirse únicamente para el mantenimiento, que no debe ser superior a 30 minutos por día a la hora elegida por el paciente. Esto reducirá significativamente la mortalidad y mejorará la salud personal y el resultado a largo plazo de los pacientes.

Existen diferentes realizaciones técnicas para el sistema. El control de la cristalización del hielo puede realizarse mediante espectroscopia infrarroja en números de onda de aproximadamente 3200 cm⁻¹. La columna de lavado puede ser operada usando pistones, pernos roscados, usando la gravedad o el accionamiento eléctrico. El cristizador puede integrarse u omitirse, ya que influye principalmente en el tamaño de los cristales y, por lo tanto, controla la relación superficie/volumen de los cristales de hielo. La proporción de semillas de cristal y el superenfriamiento pueden adaptarse o no. Esto afecta al tamaño y a la pureza de los cristales después del lavado, pero no es esencial para el principio en sí.

La inyección del dializado puede realizarse mediante boquillas o simplemente mediante entradas simples, así como puede modificarse la configuración geométrica de la superficie de enfriamiento.

El tiempo de permanencia o el tipo de operación (por lotes o continua) del dializado en el formador de cristales puede variar según el rendimiento requerido. Esto influye en el proceso de maduración de Ostwald [22] pero no prohíbe la utilización del principio en sí. Incluso los intercambiadores de calor externos (236 en la Fig. 2) pueden aplicarse o no aplicarse. El grado de superenfriamiento es variado o no variado e influirá en los tiempos de maduración del hielo y en la pureza después del lavado.

Se pueden utilizar o no activadores adicionales del crecimiento de los cristales como la glucosa, ya que se lavan en la columna de lavado.

En el procedimiento según la presente invención, se recupera un dializado. Un dializado es una solución acuosa utilizada en la hemodiálisis para eliminar sustancias de la sangre. El dializado puede contener electrolitos, glucosa y sustancias tampón en una composición similar a la del suero sanguíneo. Las sustancias que obligatoriamente excretan los riñones contenidas sólo en la sangre se difunden en el dializado o se extraen por convección. Las sustancias de excreción obligatoria por los riñones son productos finales moleculares (catabolitos) del metabolismo, que deben ser excretados continuamente con la orina. De aquí en adelante estas sustancias también se denominan toxinas urémicas o solutos en relación con el paso (a) del procedimiento de la presente invención. Como resultado del procedimiento, el dializado fresco obtenido puede ser reutilizado para la diálisis. La unidad de criopurificación también puede utilizarse para generar un sustituto de fluido en línea para la hemodiafiltración o la diálisis peritoneal.

En el paso a) del procedimiento, se forma una suspensión de hielo a partir del dializado, en la que la suspensión de hielo contiene cristales de hielo puro y un líquido que contiene los solutos restantes, en los que los solutos comprenden las sustancias mencionadas anteriormente, obligatoriamente excretadas por los riñones. La suspensión de hielo puede prepararse congelando el dializado. Como se describe detalladamente a continuación, los cristales de hielo contenidos en la suspensión son de gran pureza y las sustancias indeseables (solutos) mencionadas anteriormente se mantienen en el líquido.

Por la separación en el paso (b), en el cual los cristales de hielo son retirado del líquido que contiene los solutos, como resultado es posible separar los cristales de hielo de los solutos. Cuando los cristales de hielo se descongelan, se obtiene agua de gran pureza que permite que sea utilizada de nuevo para el dializado.

El procedimiento es adecuado para recuperar el dializado fresco de un ultrafiltrado y el dializado desechado extraído del paciente de hemodiálisis o de diálisis peritoneal en particular sin más mezcla externa que agua o productos desechables relacionados con el tratamiento o el paciente para el reciclado de agua, como cartuchos, filtros o

membranas semipermeables, excepto el propio filtro de diálisis. Es posible utilizar el dializado fresco recuperado para el mismo paciente del que se obtiene el ultrafiltrado o el dializado lavado. En el procedimiento, se puede extraer por lo menos alrededor del 80% del volumen medio mensual del ultrafiltrado primario o del dializado perdido de uno o varios pacientes sometidos a reciclado y posteriormente se puede realimentar al dializador o al peritoneo del mismo paciente y no más de alrededor del 20% de éste se desecha.

La temperatura del paso (a) puede estar entre 0 °C y la temperatura eutéctica.

En el paso (a) del procedimiento se puede usar una semilla de cristal, como los cristales de hielo. Cuando se utilizan semillas de cristal en el paso (a) es posible obtener cristales de hielo individuales más homogéneos en una distribución de tamaño homogénea. Los cristales simples no suelen superar los 500 µm. Además, los cristales de hielo se obtienen con una gran pureza, ya que contienen menos fracturas internas en la red, las cuales podrían incluir impurezas.

En el paso (a) del procedimiento es posible usar activadores de crecimiento de cristales. Tales activadores del crecimiento de los cristales funcionan como punto de partida para la cristalización. El uso de activadores de crecimiento de cristales permite obtener cristales individuales más homogéneos, con una distribución de tamaño homogénea. Los cristales individuales no suelen superar los 500 µm. Además, los cristales de hielo se obtienen con una gran pureza. Por ejemplo, el activador del crecimiento de cristales es la glucosa, con la que se consiguen los efectos mencionados anteriormente de manera particularmente ventajosa y, además, es una sustancia de origen fisiológico.

El paso (a) del procedimiento puede llevarse a cabo mediante el superenfriamiento. El superenfriamiento, también conocido como subenfriamiento, es el proceso de bajar la temperatura de un líquido o un gas por debajo de su punto de congelación sin que se convierta en un sólido. En particular, se refiere al llamado superenfriamiento constitucional. Aquí juega un papel la rapidez con la que se enfría un determinado delta V, porque el cambio local del punto de fusión cerca del eutéctico (línea liquidus) es mayor que el cambio de la temperatura en esta zona. Por lo tanto, es posible influir en si el eutéctico puede dejar el límite de la formación de la frontera de la fase de hielo líquido lo suficientemente rápido o si, desde un punto de vista energético, se forma una fractura de cristal. El superenfriamiento es la reducción del punto de temperatura en el que comienza la cristalización, pero acelera el proceso (como dx/dt de la frontera de la fase). Por lo tanto, es un buen parámetro para controlar las inserciones en el cristal y el tiempo de maduración. Sin embargo, la presencia de un eutéctico en sí mismo es una barrera energética para el proceso de superenfriamiento, porque podría funcionar como una semilla de cristalización y así eliminar demasiado pronto la situación energética, en la que puede producirse el superenfriamiento.

El control de la cristalización del hielo puede realizarse usando espectroscopia infrarroja en números de onda de 3200 cm^{-1} . En particular, se puede vigilar el inicio de la cristalización para controlarla y regularla, de manera que se obtengan cristales de hielo con una buena homogeneidad y una distribución de tamaño adecuada.

En el paso (b) del procedimiento, los cristales de hielo pueden ser separados del líquido. Es posible llevar a cabo este paso por cualquier procedimiento de separación de sólidos de líquidos conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, se puede utilizar la criopurificación para separar los sólidos del agua. También se puede utilizar la concentración por congelación para separar los sólidos del agua. La concentración por congelación se utiliza normalmente para retirar el agua pura en forma de cristales de hielo a temperaturas bajo cero. Se utiliza para obtener concentrados de zumo en los que se va a obtener el producto concentrado. Según la invención, es lo contrario, es decir, el agua pura debe ser obtenida y reutilizada como dializado para el paciente. Para la concentración por congelación se utiliza un cristizador, un recipiente con una camisa de refrigeración y una columna de lavado.

Según este procedimiento, se emplea una columna de lavado o un procedimiento equivalente para separar los cristales de hielo de agua de una fase líquida, aclarando simultáneamente su superficie de las impurezas.

No es adecuado filtrar el hielo líquido, ya que el hielo h tiene la propiedad de derretirse en los puntos de presión y así cambiar la forma. Debido a la forma no homogénea de los cristales, se produciría tal punto de presión en un poro del filtro en el que el cristal se derretiría. Por lo tanto, penetraría a través de los poros del filtro por un cambio adaptativo de la forma y el efecto de filtrado desaparecería.

Por lo tanto, se utiliza una columna de lavado o procedimientos equivalentes para separar los cristales de hielo de una fase líquida con un lavado simultáneo de su superficie de las impurezas.

El uso de una columna de lavado se muestra en la Fig. 1. Una mezcla de una fase pura sólida y una fase líquida con impurezas se presiona, por ejemplo desde abajo, en el cilindro de una columna de lavado. Para este prensado se puede aplicar una cierta fuerza. En el otro extremo, por ejemplo en la parte superior de la columna, hay un rascador de hielo, por ejemplo un cuchillo o una rasqueta, que separa una fina capa pura. Este hielo puro raspado se descongela. Una pequeña parte del agua así purificada es presionada de nuevo en la columna de lavado desde arriba.

El agua pura se congela a 0 °C, pero el agua impura se congela por debajo de la temperatura eutéctica con una contaminación máxima. Por lo tanto, la temperatura de fusión depende del grado de contaminación en el sentido de que cuanto más contaminada, más bajo es el punto de fusión. El hielo de la capa superior, donde es raspado, tiene una temperatura de exactamente 0 °C (el agua pura y el hielo pueden coexistir a 0 °C). Por lo tanto, el hielo puro de la capa superior se baña en agua pura. En caso de que haya impurezas adheridas en la superficie del hielo, éstas son

5 suministradas de nuevo al agua que fluye, descongelada del hielo puro, y así se reduce el punto de fusión. Por lo tanto, permanece líquida. Como hacia el fondo las temperaturas disminuyen, el agua va a penetrar en las grietas de los cristales de hielo y los va a aclarar hasta que el hielo circundante que viene de abajo alcance la temperatura de fusión del agua de aclarado. En este momento se vuelve a congelar en hielo puro y libera las impurezas. El hielo puro es entonces empujado hacia el rascador, donde siempre hay hielo puro, del cual se puede preparar agua de aclarado pura. Una vez más, al congelarse de nuevo el agua de aclarado que fluye, las impurezas permanecen en la fase líquida y se aclararán en la superficie. En estos pasos la fase líquida se concentra cada vez más. En el punto en el que permanece líquida en un determinado grado de impureza del agua corriente se forma el frente de lavado. Debajo de esta región, la concentración de la fase líquida es tan alta que no se congela más a la temperatura del hielo sucesivo (que está por encima de la temperatura eutéctica). Por consiguiente, puede ser eliminada como fase líquida descendente.

10 Por supuesto, la invención no se limita a las realizaciones mostradas en los dibujos. Por lo tanto, la descripción anterior no debe considerarse limitante sino explicativa. Las reivindicaciones que figuran a continuación deben comprenderse de manera que una característica mencionada esté presente en al menos una de las realizaciones de la invención. Esto no excluye la presencia de otras características. En la medida en que las reivindicaciones y la descripción anterior definen "primera" y "segunda" características, esta designación sirve para distinguir dos características similares sin determinar un orden.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Aparato de generación de dializado para diálisis que comprende una salida de dializado (7) y una entrada de dializado (6) y medios de purificación de dializado, **caracterizado porque** los medios de purificación del dializado comprenden un criopurificador para generar agua pura, el criopurificador tiene una entrada (101) y una salida (125), en el que la entrada (101) del criopurificador está conectada a la salida del dializado (7) y la salida (125) del criopurificador está conectada a la entrada del dializado (6).
2. Aparato según la reivindicación 1, en el que el criopurificador comprende un contenedor de crecimiento de cristales de hielo (105) y una columna de lavado (112).
- 10 3. Aparato según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la salida (125) del criopurificador es una salida de agua pura conectada a la entrada de dializado (6).
4. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se proporcionan medios de prepurificación del dializado (218) entre la salida del dializado (7) y la entrada del criopurificador (101), y/o en el que se proporcionan medios de pospurificación del dializado entre la salida del criopurificador (125) y la entrada del dializado (6).
- 15 5. Aparato según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se proporcionan medios de intercambio de calor (236) para proporcionar el intercambio de calor entre la entrada del criopurificador (101) y un calentador (121) a la salida del criopurificador (125).
6. Aparato según cualquiera de las realizaciones anteriores, estando separado en una estación base (44) y una unidad portátil (45).
- 20 7. Aparato según la reivindicación 6, que comprende una interfaz de acoplamiento (43) para conectar la estación base (44) con la unidad portátil (45) o en la que los medios de purificación o el criopurificador están integrados en la unidad portátil (45).
8. Aparato según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la entrada de dializado (6) es la entrada de un dializador (4) y la salida de dializado (7) es la salida del dializador (4), y/o en el que la entrada de dializado (6) es una entrada de diálisis peritoneal y la salida de dializado (7) es una salida de diálisis peritoneal.
- 25 9. Procedimiento de recuperación de dializado fresco del ultrafiltrado y el dializado desechado extraído de un paciente en diálisis, que comprende los siguientes pasos:
- a) Preparar una suspensión de hielo a partir del dializado, en la que la suspensión de hielo contiene cristales de hielo y un líquido que contiene solutos; y
- b) Separar los cristales de hielo del líquido que contiene los solutos.
- 30 10. Procedimiento según la realización 9, en el que en el paso (a) la temperatura está entre 0 °C y la temperatura eutéctica, que es inferior a 0 °C.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en el que en el paso a) se utiliza una semilla de cristal, en el que preferentemente se aplica un activador del crecimiento del cristal en el paso a), en particular en el que el activador del crecimiento del cristal es gluosa.
- 35 12. Procedimiento según cualquiera de las realizaciones 9 a 11, en el que en el paso a) se aplica superenfriamiento.
13. Procedimiento según cualquiera de las realizaciones 9 a 12, en el que en el paso a) la cristalización del hielo se controla mediante espectroscopia de infrarrojos y/o Raman.
14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en el que la separación de los cristales de hielo del líquido se obtiene mediante la criopurificación y/o concentración por congelación.
- 40 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que el dializado está recirculado.

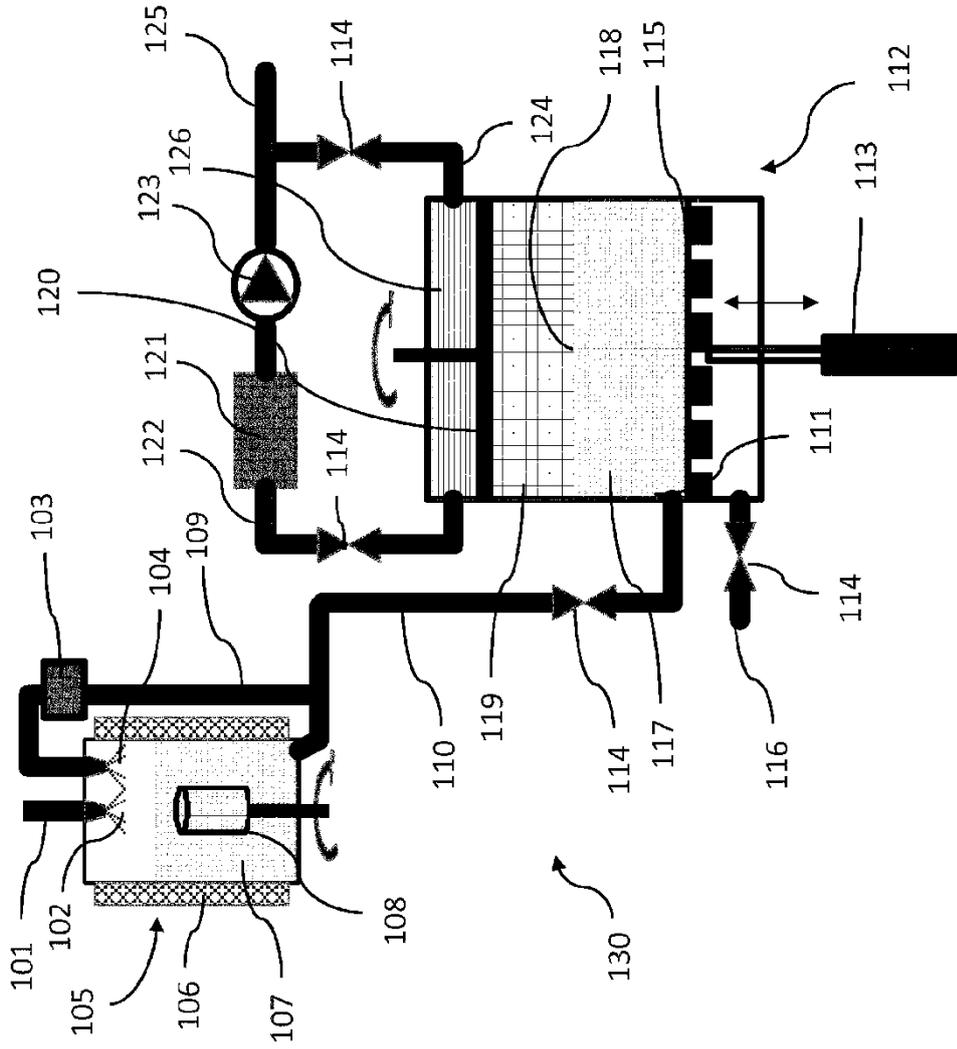


Fig. 1

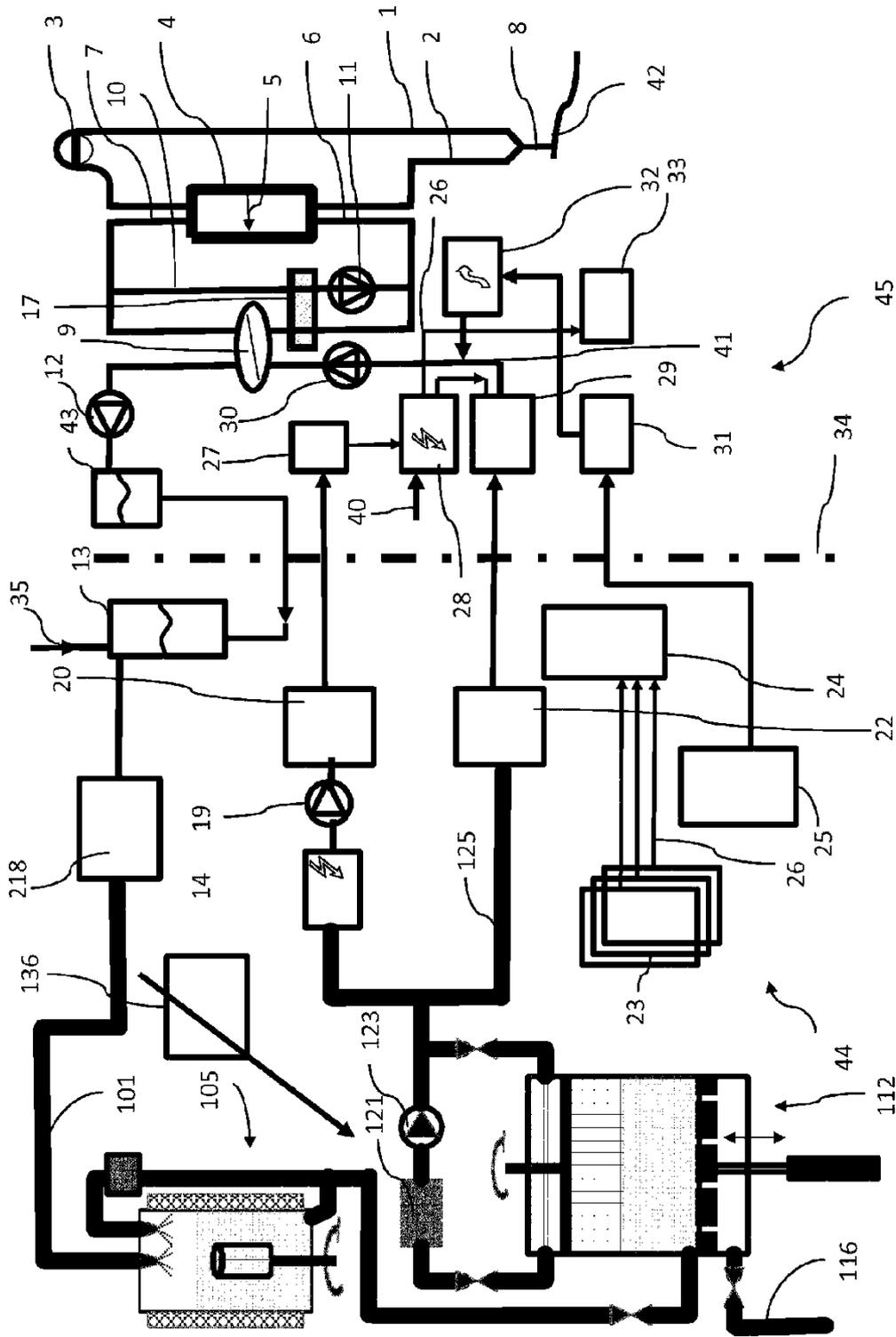


Fig. 2