

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 448**

51 Int. Cl.:

A61M 1/28	(2006.01) B01J 20/22	(2006.01)
A61M 1/16	(2006.01) B01J 20/28	(2006.01)
A61M 1/34	(2006.01)	
A61M 1/36	(2006.01)	
B01D 15/20	(2006.01)	
B01D 15/36	(2006.01)	
B01J 39/12	(2006.01)	
B01J 41/10	(2006.01)	
B01J 20/06	(2006.01)	
B01J 20/20	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2009 PCT/SG2009/000229**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2009 WO09157877**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009 E 09770498 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 2303354**

54 Título: **Sorbente para un dispositivo de diálisis**

30 Prioridad:

23.06.2008 US 74997 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2021

73 Titular/es:

**TEMASEK POLYTECHNIC (100.0%)
21 Tampines Avenue 1
529757 Singapore, SG**

72 Inventor/es:

**BLUCHEL, CHRISTIAN GERT;
WANG, YANMEI y
TAN, KIM CHENG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 821 448 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

Sorbente para un dispositivo de diálisis

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un sorbente para usar en un dispositivo de diálisis.

Antecedentes

10 Los riñones son órganos vitales del sistema de homeostasis humano. Los riñones actúan como un filtro natural en el cuerpo que elimina los residuos metabólicos tóxicos, tales como la urea de la sangre. La insuficiencia o el mal funcionamiento de los riñones pueden provocar una acumulación de toxinas y un nivel desequilibrado de electrolitos en la sangre, lo que puede provocar repercusiones indeseables que son peligrosas para la salud de una persona. En
15 este sentido, los pacientes con insuficiencia renal normalmente tendrán que someterse a diálisis para la eliminación de los residuos tóxicos de la sangre y para la restauración del nivel óptimo de electrolitos en la sangre.

Durante los últimos años, la forma predominante de diálisis utilizada para pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) es la hemodiálisis. La hemodiálisis implica el uso de un sistema extracorpóreo para la eliminación de toxinas
20 directamente de la sangre del paciente pasando una gran cantidad de sangre del paciente a través de una unidad de filtrado o dializador. En los procesos de hemodiálisis convencionales, los pacientes deben pasar horas inmovilizados a lo largo de la duración de la diálisis, lo que dificulta la movilidad del paciente. Otro inconveniente de la hemodiálisis es la necesidad de utilizar un anticoagulante durante el proceso de tratamiento, lo que inevitablemente puede aumentar el riesgo de hemorragias internas.

25 La otra forma de diálisis utilizada para pacientes con insuficiencia renal es la diálisis peritoneal, que se aplica más comúnmente mediante las dos técnicas siguientes: "diálisis peritoneal continua ambulatoria" (CAPD) y "diálisis peritoneal automatizada" (APD). En la CAPD, el dializado nuevo se infunde en la cavidad abdominal (peritoneal) del paciente donde, mediante difusión, los residuos metabólicos y los electrolitos de la sangre se intercambian con el
30 dializado a través de la membrana peritoneal. Para permitir que se produzca una difusión suficiente de los electrolitos y los residuos metabólicos, el dializado se retiene en la cavidad abdominal (peritoneal) durante un par de horas antes de eliminarlo y reemplazarlo (el dializado usado) con dializado nuevo. Los principales inconvenientes de la diálisis peritoneal continua ambulatoria son un bajo nivel de eliminación de toxinas y la necesidad de reemplazar continuamente el dializado usado, lo que puede ser arduo para el paciente y perjudicial para sus actividades diarias.

35 Para superar los problemas mencionados anteriormente de la hemodiálisis convencional y los tratamientos de diálisis peritoneal ambulatoria continua, en los últimos años se han desarrollado dispositivos de diálisis peritoneal automatizada (APD). En la APD, la diálisis se realiza por la noche o mientras el paciente está en reposo. El dializado se intercambia y reemplaza automáticamente. Esto permite cambios más frecuentes de dializado y una mejor
40 eliminación de toxinas con una interrupción mínima de las actividades diarias del paciente.

Sin embargo, todas las técnicas de diálisis descritas anteriormente todavía adolecen de varios inconvenientes. Por ejemplo, la hemodiálisis no elimina las toxinas unidas a proteínas, mientras que la diálisis peritoneal conlleva una
45 pérdida significativa de proteínas beneficiosas para el paciente. La hemodiálisis, la CAPD y la APD no logran proporcionar una eliminación óptima de las toxinas urémicas, debido a la limitación en el volumen de dializado utilizado (debido a las limitaciones de costes). En los casos en los que el dispositivo de hemodiálisis comprende una unidad de regeneración, tal como un cartucho de sorbente que regenera el dializado usado, el tamaño y el peso totales de estos
50 dispositivos de diálisis son a menudo demasiado grandes para ser portátiles y, por tanto, no mejoran la movilidad del paciente. Dichos dispositivos también son engorrosos debido a la naturaleza voluminosa del sorbente utilizado para asegurar la eliminación adecuada de las toxinas, que es un requisito resultante del uso intermitente del dispositivo. Además, el sistema de flujo de los dispositivos de hemodiálisis de regeneración conocidos requiere una pluralidad de bombas, lo que a su vez aumenta indeseablemente el tamaño total, el peso y el consumo de energía del dispositivo. En formas alternativas de estos dispositivos propuestos para usar en diálisis peritoneal, se intenta mejorar la
55 portabilidad de los dispositivos de diálisis peritoneal automatizados reduciendo el tamaño de las unidades de regeneración. Sin embargo, la reducción del tamaño de la unidad de regeneración tiene como inconveniente la disminución significativa de la eficacia de la eliminación de toxinas por parte de la unidad de regeneración o sorbente, lo que finalmente compromete el bienestar de los pacientes.

60 A. Gordon et al., en *Dialysis and Renal Transplantation: Proceedings of the 5th Conference of the European Dialysis and Renal Transplant Association*, D. N. S. Kerr (Ed.), 86-94, Ámsterdam, Excerpta Medical Foundation (1969), describen el fosfato de circonio como un adsorbente potencialmente útil en el tratamiento de la uremia crónica.

En el documento WO 03/042098 A1 (Baxter International Inc.), se describen materiales a base de fosfato de circonio que pueden usarse para absorber amoníaco.

65 En el documento GB 2 124 511 A (Jorg Schulz und Partner), se describe un método y aparato para la purificación de

sangre basado en una combinación de hemodiálisis y hemofiltración.

Existe la necesidad de proporcionar un dispositivo de diálisis que supere o al menos mejore una o más de las desventajas descritas anteriormente. Tal dispositivo debería ser portátil, relativamente ligero y tener una elevada eficacia para eliminar toxinas. Por consiguiente, también existe la necesidad de proporcionar un componente regenerador o sorbente que sea compacto y tenga una capacidad superior para eliminar toxinas y, que pueda incorporarse al dispositivo de diálisis.

Sumario de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, se proporciona un sorbente para eliminar productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis, comprendiendo el sorbente una capa primaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de intercambio catiónico, en donde las partículas de intercambio catiónico tienen un tamaño de partícula promedio desde 50 hasta 250 micrómetros. En una realización, las partículas de intercambio catiónico son absorbentes de amoníaco. Las partículas de intercambio catiónico también pueden comprender iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua. En una realización, se proporciona un sorbente para eliminar productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis, comprendiendo el sorbente una capa de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas covalentemente entremezcladas con un absorbente de amoníaco insoluble en agua, tales como partículas de intercambio catiónico. De manera ventajosa, la presencia en una única capa de material compuesto de las partículas de intercambio catiónico junto con las partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas mejora la procesabilidad de las partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas y evita la obstrucción del cartucho por precipitación no deseada dentro del dializado. Las partículas de intercambio catiónico no solo eliminan los cationes no deseados, sino que también sirven como tampón para establecer un intervalo de pH relativamente constante para la reacción enzimática de la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas. Asimismo, la proximidad espacial de la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas y las partículas de intercambio catiónico pueden aumentar la eficacia de la absorción de los cationes no deseados producidos por la enzima. Una ventaja adicional radica en la inmovilización covalente de la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas, evitando así la fuga de la enzima al dializado. De manera ventajosa, esto elimina el requisito de una capa adicional de sorbente para la reabsorción de enzimas, un inconveniente de los dispositivos de regeneración de dializado conocidos, lo que contribuye significativamente al volumen de estos sistemas y afecta a su biocompatibilidad.

En una realización, el sorbente del primer aspecto puede estar precedido por una capa de partículas absorbentes de compuestos orgánicos o una almohadilla absorbente de compuestos orgánicos. De manera ventajosa, esta capa elimina sustancias inhibitorias de enzimas, manteniendo así la actividad y estabilidad de la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas. En otra realización, el sorbente del primer aspecto comprende además una capa de partículas de intercambio catiónico. En una realización, las partículas de intercambio catiónico son absorbentes de amoníaco. Las partículas de intercambio catiónico también pueden comprender iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua. De manera ventajosa, esta capa asegura que se eliminan todos los cationes no deseados que hayan escapado de la capa de entremezcla de partículas de intercambio catiónico y partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas. En otra realización, el sorbente divulgado puede comprender además una capa de partículas de intercambio aniónico entremezcladas con partículas absorbentes de compuestos orgánicos. La presencia de las dos capas de entremezclas reduce el tamaño total y la altura del sorbente, facilita la producción del sorbente y reduce la caída de presión global causada por el sorbente cuando se usa en el dispositivo de diálisis. De manera ventajosa, esto aumenta la portabilidad y la comodidad del usuario del sorbente sin afectar negativamente a la eficacia con la que el sorbente elimina los productos residuales metabólicos.

También se describe en el presente documento un sorbente para eliminar productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis, comprendiendo el sorbente una capa de partículas de intercambio catiónico, que tiene un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 a 1000 micrómetros. Las partículas de intercambio catiónico pueden ser absorbentes de amoníaco. Las partículas de intercambio catiónico también pueden comprender iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua. También se describe en el presente documento un sorbente para eliminar productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis, comprendiendo el sorbente partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas covalentemente, teniendo las partículas un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 a 1000 micrómetros. El sorbente puede comprender además partículas que absorben amoníaco tales como partículas de intercambio catiónico que comprenden un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio, teniendo las partículas de intercambio catiónico un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 micrómetros a 1000 micrómetros. El sorbente puede comprender además partículas de intercambio aniónico que comprenden un óxido metálico amorfo y parcialmente hidratado, insoluble en agua en su forma de contraión hidróxido, carbonato, acetato y/o lactato, teniendo las partículas de intercambio aniónico un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 micrómetros a 1000 micrómetros. El sorbente puede comprender además partículas absorbentes de compuestos orgánicos que tienen un tamaño promedio de partícula de 10 a 1000 micrómetros. Los inventores han descubierto que el uso de este intervalo de tamaño de partícula específico de las partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas, partículas de intercambio catiónico, partículas de intercambio aniónico y partículas absorbentes de compuestos orgánicos mejora en gran medida la eficacia de la eliminación de los productos residuales metabólicos, al tiempo que permite una resistencia al flujo favorablemente

baja y una solubilidad mínima de los respectivos materiales sorbentes. De manera ventajosa, el dializado que ha pasado a través del sorbente puede estar esencialmente exento de iones no deseados y productos residuales metabólicos.

- 5 También se describe en el presente documento un sorbente para eliminar productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis, comprendiendo el sorbente:

10 una capa primaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas;
una capa secundaria de partículas de intercambio catiónico que tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 micrómetros a 1000 micrómetros; y
una capa terciaria y una capa cuaternaria, comprendiendo al menos una de dichas capas partículas de intercambio aniónico mientras que la otra capa comprende partículas absorbentes de compuestos orgánicos. En una realización, las partículas de intercambio catiónico son absorbentes de amoníaco. Las partículas de intercambio catiónico también pueden comprender iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua.

- 15 El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

una capa primaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos o una almohadilla absorbente de compuestos orgánicos;
20 una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas;
una capa terciaria de partículas de intercambio catiónico de un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio, teniendo las partículas de intercambio catiónico un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 micrómetros a 1000 micrómetros; y
25 una capa cuaternaria y una capa quínta, comprendiendo al menos una de dichas capas partículas de intercambio aniónico que comprenden un óxido metálico amorfo y parcialmente hidratado, insoluble en agua en su forma de contraión hidróxido, carbonato, acetato, y/o lactato, teniendo las partículas de intercambio aniónico un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 micrómetros a 1000 micrómetros mientras que la otra capa que comprende partículas absorbentes de compuestos orgánicos tiene un tamaño de partícula promedio de 10 a 1000 micrómetros.

- 30 El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

una capa primaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas;
una capa secundaria de partículas de intercambio catiónico que comprende iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua, teniendo las partículas de intercambio catiónico un tamaño de partícula promedio en el intervalo
35 de 10 micrómetros a 1000 micrómetros;
una capa terciaria de partículas de intercambio aniónico; y
una capa cuaternaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos.

- 40 El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

una capa primaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos o una almohadilla absorbente de compuestos orgánicos;
una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas;
45 una capa terciaria de partículas de intercambio catiónico de un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio, teniendo las partículas de intercambio catiónico un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 micrómetros a 1000 micrómetros;
una capa cuaternaria de partículas de intercambio aniónico; y
una capa quínta de partículas absorbentes de compuestos orgánicos.

- 50 El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

una capa primaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos o una almohadilla absorbente de compuestos orgánicos;
55 una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de intercambio catiónico;
una capa terciaria de partículas de intercambio catiónico entremezcladas con partículas de intercambio aniónico;
y
una capa cuaternaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos.

- 60 El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

una capa primaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos o una almohadilla absorbente de compuestos orgánicos;
65 una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de intercambio catiónico y partículas de intercambio aniónico;
una capa terciaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos.

El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

- una capa primaria de partículas absorbentes de compuestos orgánicos;
- 5 una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de intercambio catiónico y partículas de intercambio aniónico.

El sorbente para eliminar los productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis puede comprender:

- partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de
- 10 intercambio catiónico, partículas de intercambio aniónico, y partículas absorbentes de compuestos orgánicos.

Definiciones

Las siguientes palabras y términos utilizados en el presente documento tendrán el significado indicado:

- 15 El término "sorbente" como se usa en el presente documento se refiere ampliamente a una clase de materiales caracterizados por su capacidad para absorber la materia de interés deseada.
- El término "no tóxico" como se usa en el presente documento se refiere a una sustancia que causa poca o ninguna reacción adversa cuando está presente en el cuerpo humano.
- 20 El término "contaminantes" en el contexto de esta memoria descriptiva, significa cualquier constituyente, normalmente constituyentes tóxicos, dentro de un dializado que son generalmente dañinos para la salud humana y que es deseable eliminar en un proceso de desintoxicación del dializado. Los contaminantes típicos incluyen, pero sin limitación, amonio, fosfatos, urea, creatinina y ácido úrico.
- La expresión "partículas de intercambio catiónico" como se usa en el presente documento se refiere a partículas
- 25 capaces de capturar o inmovilizar especies catiónicas o cargadas positivamente cuando se ponen en contacto con tales especies, normalmente pasando una solución de las especies cargadas positivamente sobre la superficie de las partículas.
- La expresión "partículas de intercambio aniónico" como se usa en el presente documento se refiere a partículas
- 30 capaces de capturar o inmovilizar especies aniónicas o cargadas negativamente cuando se ponen en contacto con tales especies, normalmente pasando una solución de las especies cargadas negativamente sobre la superficie de las partículas.
- El término "biocompatible" como se usa en el presente documento se refiere a la propiedad de un material que no causa reacciones biológicas adversas en el cuerpo humano o animal.
- La expresión "tamaño de partícula" se refiere al diámetro o diámetro equivalente de la partícula. La expresión
- 35 "tamaño de partícula promedio" significa que la mayor parte de las partículas estarán cerca del tamaño de partícula especificado, aunque habrá algunas partículas por encima y algunas por debajo del tamaño especificado. El pico en la distribución de partículas tendrá un tamaño específico. Por lo tanto, por ejemplo, si el tamaño promedio de las partículas es de 50 micrómetros, existirán algunas partículas que son más grandes y algunas partículas que son más pequeñas de 50 micrómetros, pero la mayoría de las partículas, preferentemente el 80 %, más
- 40 preferentemente el 90 %, tendrá un tamaño de aproximadamente 50 micrómetros y un pico en la distribución de partículas será de 50 micrómetros.
- El término "regenerar", como se usa en el presente documento, se refiere a la acción de desintoxicar el dializado mediante la absorción de toxinas urémicas. El término "reconstituir" como se usa en el presente documento se refiere a la acción de convertir el dializado regenerado en esencialmente el mismo estado y composición química
- 45 que el dializado peritoneal nuevo antes de la diálisis.
- La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente exenta" de Y puede estar completamente exenta de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.
- Salvo que se indique lo contrario, los términos "que comprende" y "comprende", y las variantes gramaticales de
- 50 los mismos, se pretende que representen lenguaje "abierto" o "inclusivo" de tal manera que incluyen los elementos pero también permiten la inclusión de elementos adicionales no enumerados.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", en el contexto de concentraciones de componentes de las formulaciones, normalmente significa +/- el 5 % del valor establecido, más normalmente +/- el 4 % del valor establecido, más normalmente +/- el 3 % del valor establecido, más normalmente, +/- el 2 % del valor
- 55 establecido, aún más normalmente +/- el 1 % del valor establecido e incluso más normalmente +/- el 0,5 % del valor establecido.

- A lo largo de la presente divulgación, determinadas realizaciones pueden divulgarse en un formato de intervalo. debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad y no debe
- 60 interpretarse como una limitación inflexible del alcance de los intervalos divulgados. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo ha divulgado específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 ha divulgado específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- 65 Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Divulgación detallada de las realizaciones

A modo de ejemplo, se divulgarán ahora realizaciones no limitativas de un sorbente para un dispositivo de diálisis. El sorbente puede ser capaz de eliminar residuos metabólicos, tales como urea, del fluido en contacto con dicho sorbente.

5 En una realización, el sorbente comprende la capa primaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de intercambio catiónico; una capa secundaria de partículas de intercambio catiónico; y una capa terciaria de partículas de intercambio aniónico entremezcladas con partículas
10 absorbentes de compuestos orgánicos. En una realización, las partículas de intercambio catiónico son absorbentes de amoníaco. Las partículas de intercambio catiónico también pueden comprender iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua. En una realización, el sorbente comprende la capa secundaria unida entre las capas primaria y terciaria, en donde en uso, el fluido de diálisis pasa desde dicha capa primaria hasta dicha capa terciaria a través de dicha capa secundaria. También se puede incluir una capa adicional de absorbente de compuestos orgánicos en el sorbente.

15 En otra realización, el sorbente comprende la capa primaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas; una capa secundaria de partículas de intercambio catiónico, comprendiendo dichas partículas de intercambio catiónico iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua; una capa terciaria y una capa
20 cuaternaria, en donde dicha capa terciaria y capa cuaternaria son respectivamente una capa de partículas de intercambio aniónico y una capa de partículas absorbentes de compuestos orgánicos, o viceversa. También se puede incluir una capa adicional de absorbente de compuestos orgánicos en el sorbente.

25 En una realización, el sorbente comprende la capa primaria unida a la capa secundaria, la capa secundaria unida a la capa terciaria y la capa terciaria unida a la capa cuaternaria, en donde en uso, el fluido de diálisis pasa desde dicha capa primaria hasta dicha capa secundaria, desde dicha capa secundaria hasta dicha capa terciaria, y desde dicha capa terciaria hasta dicha capa cuaternaria. En una realización, la capa secundaria está dispuesta entre dicha capa primaria y dicha capa terciaria y dicha capa terciaria está dispuesta entre dicha capa secundaria y dicha capa cuaternaria.

30 Algunos sorbentes descritos en el presente documento comprenden una capa primaria de partículas o almohadilla, absorbentes de compuestos orgánicos, seguida de una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas absorbentes de amoníaco tales como partículas de
35 intercambio catiónico que comprenden un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio; una capa terciaria de partículas absorbentes de amoníaco, tal como partículas de intercambio catiónico que comprende un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio; y una capa cuaternaria de partículas de intercambio aniónico que comprende un óxido metálico amorfo y parcialmente hidratado, insoluble en agua en su forma de contraión hidróxido, carbonato, acetato, y/o lactato, entremezcladas con partículas absorbentes de compuestos orgánicos.

40 El sorbente puede comprender la capa secundaria unida entre las capas primaria y terciaria y la capa terciaria unida entre las capas secundaria y cuaternaria, en donde en uso, el fluido de diálisis pasa desde dicha capa primaria hasta dicha capa cuaternaria a través de dichas capas secundaria y terciaria.

45 Algunos sorbentes descritos en el presente documento comprenden una capa primaria de partículas o almohadilla, absorbentes de moléculas orgánicas, una capa secundaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas; una capa terciaria de partículas de intercambio catiónico de un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio; una capa cuaternaria y una capa quinaria, en donde
50 dichas capas cuaternaria y quinaria son respectivamente una capa de partículas de intercambio aniónico que comprende un óxido metálico amorfo y parcialmente hidratado, insoluble en agua en su forma de contraión hidróxido, carbonato, acetato y/o lactato y una capa de partículas absorbentes de compuestos orgánicos, o viceversa.

El sorbente puede comprender la capa primaria unida a la capa secundaria, la capa secundaria unida a la capa terciaria, la capa terciaria unida a la capa cuaternaria y la capa cuaternaria unida a la capa quinaria, en donde en uso, el fluido de diálisis pasa desde dicha capa primaria hasta dicha capa secundaria, desde dicha capa secundaria hasta
55 dicha capa terciaria, desde dicha capa terciaria hasta dicha capa cuaternaria, y desde dicha capa cuaternaria hasta dicha capa quinaria. La capa secundaria puede estar dispuesta entre dicha capa primaria y dicha capa terciaria, dicha capa terciaria está dispuesta entre dicha capa secundaria y dicha capa cuaternaria, y dicha capa cuaternaria está dispuesta entre dicha capa terciaria y dicha capa quinaria.

60 Las partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas pueden ser capaces de convertir urea en carbonato de amonio. En una realización, la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas es al menos una de ureasa, uricase y creatininas. En una realización preferida, la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas es ureasa. En una realización, la ureasa se puede reemplazar por cualquier material que pueda convertir la urea en productos que puedan ser absorbidos por un sorbente. Preferentemente, el material puede convertir urea en carbonato de amonio.

65 En una realización, los iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua son iones de metales seleccionados

del grupo de titanio, circonio, hafnio y combinaciones de los mismos. En una realización, los iones de un metal cuyo fosfato es poco soluble en agua son circonio.

En una realización, las partículas de intercambio catiónico comprenden un fosfato metálico amorfo, insoluble en agua en forma de contraión protonado y/o de sodio, en donde el metal se puede seleccionar del grupo que consiste en titanio, circonio, hafnio y combinaciones de los mismos. En una realización, el metal es circonio.

Los fosfatos poco solubles deben entenderse aquí como fosfatos que tienen una solubilidad no superior a 10 mg/l en agua. Preferentemente, las partículas de intercambio catiónico son partículas de fosfato de circonio.

Las partículas de intercambio aniónico pueden comprender un óxido metálico amorfo y parcialmente hidratado, insoluble en agua en su forma de contraión hidróxido, carbonato, acetato, y/o lactato, en donde el metal se puede seleccionar del grupo que consiste en titanio, circonio, hafnio y combinaciones de los mismos. En una realización, el metal es circonio.

Las partículas de intercambio aniónico pueden ser partículas de óxido de circonio. Preferentemente, las partículas de intercambio aniónico son partículas de óxido de circonio.

El absorbente de compuestos orgánicos puede seleccionarse del grupo que consiste, entre otros, carbón activo, tamices moleculares, zeolitas y tierra de diatomeas. Las partículas absorbentes de compuestos orgánicos pueden ser partículas de carbón activo. En una realización, el absorbente de compuestos orgánicos comprende partículas de carbón activo.

La ureasa puede ser ureasa inmovilizada. La ureasa se puede inmovilizar sobre cualquier material de soporte conocido, que pueda proporcionar inmovilización para las partículas de ureasa. En una realización, el material de soporte es un sustrato biocompatible. El material biocompatible puede ser un polímero basado en hidratos de carbono, un polímero orgánico, una poliamida, un poliéster o un material polimérico inorgánico. El sustrato biocompatible puede ser un sustrato homogéneo hecho de un material o un sustrato de material compuesto hecho de al menos dos materiales. El sustrato biocompatible puede ser al menos uno de celulosa, Eupergit, dióxido de silicio (p. ej., gel de sílice), fosfato de circonio, óxido de circonio, nylon, policaprolactona y quitosano.

En una realización, la inmovilización de ureasa sobre el sustrato biocompatible se lleva a cabo mediante técnicas de inmovilización seleccionadas del grupo que consiste en activación de aldehído glutárico, activación con grupos epoxi, activación con epíclorhidrina, activación con ácido bromoacético, activación con bromuro de cianógeno, activación con tiol, y acoplamiento de N-hidroxisuccinimida y diimida. Las técnicas de inmovilización utilizadas también pueden implicar el uso de enlazadores a base de silano tales como (3-aminopropil)triethoxisilano, (3-glicidiloxipropil)trimetoxisilano o (3-mercaptopropil) trimetoxisilano. La superficie del sustrato biocompatible se puede funcionalizar adicionalmente con una capa reactiva y/o estabilizadora tal como dextrano o polietilenglicol, y con moléculas enlazadoras y estabilizadoras adecuadas tales como etilendiamina, 1,6-diamino-hexano, tioglicerol, mercaptoetanol y trehalosa. La ureasa se puede utilizar en forma purificada o en forma de extracto crudo de Jack Beans u otras fuentes de ureasa adecuadas.

En una realización, las partículas de ureasa tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros, desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros, desde aproximadamente 200 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros, desde aproximadamente 300 micrómetros hasta aproximadamente 800 micrómetros, desde aproximadamente 400 micrómetros hasta aproximadamente 700, desde aproximadamente 500 micrómetros hasta aproximadamente 600 micrómetros, desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 250 micrómetros, desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 100 micrómetros, desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 500 micrómetros, desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros, desde aproximadamente 125 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros, desde aproximadamente 150 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros, desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 175 micrómetros, y desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros.

En una realización, de 1000 a 10000 unidades de ureasa se inmovilizan en dicho sustrato biocompatible. El peso total de la ureasa inmovilizada y el sustrato varía desde aproximadamente 0,5 g hasta aproximadamente 30 g.

En una realización, la ureasa se puede reemplazar por cualquier material que pueda convertir la urea en compuestos no tóxicos. Preferentemente, el material puede convertir urea en carbonato de amonio.

En el presente documento se describen partículas de fosfato de circonio que tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros, desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros, desde aproximadamente 200 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros, desde aproximadamente 300 micrómetros hasta aproximadamente 800 micrómetros, desde aproximadamente 400 micrómetros hasta aproximadamente 700, desde

aproximadamente 500 micrómetros hasta aproximadamente 600 micrómetros, desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros o desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros o desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 80 micrómetros o desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros o desde aproximadamente 50 micrómetros hasta aproximadamente 100 micrómetros o desde aproximadamente 125 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros, o desde aproximadamente 150 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros, o desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 175 micrómetros, o desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros o desde aproximadamente 150 micrómetros hasta aproximadamente 500 micrómetros, o desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros.

Las partículas de fosfato de circonio se pueden inmovilizar sobre cualquier material de soporte conocido, que pueda proporcionar inmovilización para las partículas de fosfato de circonio. En una realización, el material de soporte es un sustrato biocompatible. En una realización, la inmovilización de las partículas de fosfato de circonio es una compactación física de las partículas en un volumen predeterminado. En una realización, la inmovilización de las partículas de fosfato de circonio se logra sinterizando fosfato de circonio o una mezcla de fosfato de circonio y un material cerámico adecuado. El sustrato biocompatible puede ser un sustrato homogéneo hecho de un material o un sustrato de material compuesto hecho de al menos dos materiales. El material biocompatible puede ser un polímero basado en hidratos de carbono, un polímero orgánico, una poliamida, un poliéster, un poliacrilato, un poliéter, una poliolefina o un material polimérico inorgánico o cerámico. El sustrato biocompatible puede ser al menos uno de celulosa, Eupergit, dióxido de silicio, nylon, policaprolactona y quitosano.

En una realización, las partículas de fosfato de circonio pueden reemplazarse por cualquier partícula que sea capaz de absorber iones amonio y otros cationes. Preferentemente, las partículas pueden absorber cationes seleccionados del grupo que comprende iones amonio, calcio, magnesio, sodio y potasio. Las partículas absorbentes de amoníaco también pueden liberar iones tales como sodio e hidrógeno a cambio de los iones amonio absorbidos y otros cationes. En una realización, el absorbente de amoníaco también funciona como un tampón para establecer un pH constante para la reacción de ureasa.

Las partículas de óxido de circonio descritas en el presente documento pueden tener un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros, desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros, desde aproximadamente 200 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros, desde aproximadamente 300 micrómetros hasta aproximadamente 800 micrómetros, desde aproximadamente 400 micrómetros hasta aproximadamente 700, desde aproximadamente 500 micrómetros hasta aproximadamente 600 micrómetros, desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros o desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 100 micrómetros o desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 30 micrómetros o desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 20 micrómetros o desde aproximadamente 20 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros o desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros o desde aproximadamente 30 micrómetros hasta aproximadamente 50 micrómetros o desde aproximadamente 40 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros o desde aproximadamente 80 micrómetros hasta aproximadamente 120 micrómetros o desde aproximadamente 160 micrómetros hasta aproximadamente 180 o desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 250 o desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 500 o desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 1000.

Las partículas de óxido de circonio se pueden inmovilizar sobre cualquier material de soporte conocido que pueda proporcionar inmovilización a las partículas de óxido de circonio. En una realización, la inmovilización de las partículas de fosfato de circonio es una compactación física de las partículas en un volumen predeterminado. En una realización, la inmovilización de las partículas de óxido de circonio se logra sinterizando óxido de circonio o una mezcla de óxido de circonio y un material cerámico adecuado. En una realización, el material de soporte es un sustrato biocompatible. El material biocompatible puede ser un polímero basado en hidratos de carbono, un polímero orgánico, una poliamida, un poliéster, un poliacrilato, un poliéter, una poliolefina o un material polimérico inorgánico o cerámico. El sustrato biocompatible puede ser al menos uno de celulosa, Eupergit, dióxido de silicio, nylon, policaprolactona y quitosano.

En una realización, las partículas de óxido de circonio pueden reemplazarse por cualquier partícula que sea capaz de absorber iones fosfato y otros aniones. Preferentemente, las partículas pueden absorber aniones seleccionados del grupo que comprende iones fosfato, fluoruro, nitrato y sulfato. Las partículas de óxido de circonio también pueden liberar iones tales como acetato, lactato, bicarbonato e hidróxido a cambio de los aniones absorbidos. En una realización, las partículas de óxido de circonio también son buenos enlazadores del hierro, aluminio y metales pesados seleccionados del grupo que consiste en arsénico, bismuto, cadmio, cobalto, cobre, plomo, mercurio, níquel, paladio y plata.

Las partículas de carbón activo pueden tener un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros, desde aproximadamente 10 micrómetros hasta aproximadamente 250 micrómetros, desde aproximadamente 20 micrómetros hasta aproximadamente 200

micrómetros, desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros, desde aproximadamente 50 micrómetros hasta aproximadamente 100 micrómetros, desde aproximadamente 25 micrómetros hasta aproximadamente 250 micrómetros o desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 200 micrómetros o desde aproximadamente 100 micrómetros hasta aproximadamente 150 micrómetros o desde aproximadamente 150 micrómetros hasta aproximadamente 300 micrómetros o desde aproximadamente 200 micrómetros hasta aproximadamente 300 micrómetros o desde aproximadamente 400 micrómetros hasta aproximadamente 900 micrómetros o desde aproximadamente 500 micrómetros hasta aproximadamente 800 micrómetros o desde aproximadamente 600 micrómetros hasta aproximadamente 700 micrómetros o desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 500 micrómetros o desde aproximadamente 250 micrómetros hasta aproximadamente 1000 micrómetros.

En una realización, las partículas de carbón activo se pueden reemplazar por cualquier partícula que sea capaz de absorber compuestos orgánicos. Preferentemente, las partículas pueden absorber compuestos orgánicos y/o metabolitos orgánicos seleccionados del grupo que comprende creatinina, ácido úrico y otras moléculas orgánicas de tamaño pequeño y mediano sin liberar nada a cambio. Las partículas de carbón activo también pueden compactarse físicamente en un volumen predeterminado con el propósito de ahorrar espacio. En una realización, las partículas de carbón activo se compactan físicamente en una almohadilla de filtro de carbón activo.

En una realización, el sorbente está alojado en al menos un cartucho. Los cartuchos de sorbente pueden configurarse de manera que se puedan extraer fácilmente del dispositivo de diálisis. El cartucho de sorbente también puede ser compacto y estar hecho de un material resistente al desgaste. El cartucho puede estar hecho de materiales elásticos, química y biológicamente inertes. El cartucho también puede soportar la presión dentro del sistema de flujo del dispositivo de diálisis sin fugas. El cartucho puede estar hecho de material que pueda soportar condiciones de esterilización tales como esterilización por calor, esterilización por óxido de etileno y esterilización con radiación ionizante. En una realización, los cartuchos de sorbente están hechos de policarbonato. Los cartuchos de sorbente también pueden estar hechos de polipropileno o polietileno. En una realización, las almohadillas de filtro y los papeles de filtro también pueden localizarse en la entrada y salida de los cartuchos de sorbente y/o entre las capas individuales dentro del sorbente, para filtrar cualquier partícula que surja de las capas del sorbente.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos acompañantes ilustran realizaciones divulgadas y sirven para explicar los principios de las realizaciones divulgadas. Debe entenderse, sin embargo, que los dibujos están diseñados únicamente con fines ilustrativos, y no como una definición de los límites de la invención.

Las Figuras 1a y 1d-1g muestran la disposición de diferentes realizaciones del sorbente para un dispositivo de diálisis.

Las Figuras 1b y 1c muestran la disposición de otros sorbentes diferentes (no de la presente invención) para un dispositivo de diálisis.

La Figura 2a es una vista isométrica de un CAD del cartucho de sorbente y la figura 2b es una vista en sección transversal del cartucho de sorbente de la Figura 2a.

La Figura 2c es una vista en sección transversal de un CAD de otra realización del cartucho de sorbente que tiene particiones para demarcar las diferentes capas del sorbente.

La Figura 3 muestra un armazón de policaprolactona (PCL) para usar como sustrato biocompatible para la inmovilización de ureasa como se divulga en el presente documento.

La Figura 4 muestra un armazón de policaprolactona (PCL) para usar como sustrato biocompatible para la inmovilización de fosfato de circonio como se divulga en el presente documento.

Descripción detallada

Con referencia a la Figura 1a, se muestra una realización del sorbente (100) utilizado en el dispositivo de diálisis divulgado. La primera capa (1a-1) del sorbente (100) comprende una almohadilla de carbón activo (1).

La segunda capa (1a-2) del sorbente (100) está dispuesta en serie, adyacente a la primera capa (1a-1), y comprende una mezcla de ureasa (2) inmovilizada y partículas de fosfato de circonio (3). Se inmoviliza covalentemente ureasa purificada obtenida de Jack Bean, polvo de Jack Bean crudo u otras fuentes (tales como mutantes de ureasa bacteriana, recombinante, termoestable, etc.). El material de soporte sólido o sustrato utilizado es celulosa. La ureasa (2) inmovilizada está en forma de partículas con tamaños de partículas en el intervalo de 25 micrómetros a 200 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de ureasa inmovilizadas utilizadas está en el intervalo de 0,5 gramos a 30 gramos. Las partículas de fosfato de circonio (3) tienen tamaños de 25 micrómetros a 250 micrómetros, obtenidas de MEI, Nueva Jersey, Estados Unidos de América. El intervalo de peso total de las partículas de fosfato

de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos.

La tercera capa (1a-3) del sorbente (100) está dispuesta en serie, adyacente a la segunda capa (1a-2). La tercera capa (1a-3) comprende partículas de fosfato de circonio (3) con tamaños de 25 micrómetros a 250 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos.

La cuarta capa (1a-4) del sorbente (100) está dispuesta en serie, adyacente a la tercera capa (1a-3). La cuarta capa (1a-4) comprende una mezcla de partículas de óxido de circonio hidratado (4) y partículas de carbón activo (5). Las partículas de óxido de circonio (4) tienen tamaños de 10 micrómetros a 250 micrómetros, obtenidas de MEI, Nueva Jersey, Estados Unidos de América. El intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) es desde aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos. Las partículas de carbón activo (5) tienen tamaños de 50 micrómetros a 300 micrómetros, obtenidas de Calgon Carbon Corporation de Pittsburgh, Pensilvania, Estados Unidos de América. El intervalo de peso total de las partículas de carbón activo (5) es de aproximadamente 20 gramos a 200 gramos.

Durante el uso, el sorbente (100) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la primera capa (1a-1) hasta la cuarta capa (1a-4) como muestra la flecha. A medida que el dializado pasa a la primera capa (1a-1), la almohadilla de carbón activo (1a-1) elimina las sustancias inhibitoras de enzimas, tales como oxidantes y/o metales pesados, manteniendo así la actividad y estabilidad de la enzima de tratamiento de las toxinas urémicas. Asimismo, esta capa también elimina los compuestos orgánicos tóxicos, tales como las toxinas urémicas del dializado usado.

A medida que el dializado pasa a la segunda capa (1a-2), la mezcla de ureasa (2) inmovilizada y partículas de fosfato de circonio (3) elimina los iones urea y amonio del dializado. Además, como las partículas de fosfato de circonio (3) no solo intercambian iones sino que también actúan como tampón, las condiciones de pH alrededor de la ureasa (2) se mantienen estables, protegiendo así la actividad de la ureasa y prolongando su vida útil. Cuando el dializado pasa a través de la segunda capa (1a-2) y entra en la tercera capa intermedia (1a-3), las partículas de fosfato de circonio (3) presentes en esta capa, eliminan cuantitativamente todos los iones amonio formados en la segunda capa (1a-2). Después de lo cual, el dializado pasa a la cuarta capa (1a-4). La mezcla de partículas de óxido de circonio (4) hidratado y partículas de carbón activo (5) elimina los iones fosfato producidos por el paciente o lixiviados de las partículas de fosfato de circonio (3) en la segunda (1a-2) y/o tercera capa (1a-3). La mezcla también elimina la creatinina, el ácido úrico y otras toxinas urémicas presentes en el dializado. La combinación de las diferentes capas del sorbente (100) mejora la eficacia general de la eliminación de toxinas y reduce el tamaño total del sorbente (100).

Con referencia ahora a la Figura 1b, se muestra un segundo sorbente (102), no de la invención. La ureasa (2) inmovilizada, las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado, las partículas de carbón activo (5) y los respectivos sustratos usados para las siguientes capas son los mismos que los descritos anteriormente para la Figura 1a.

La primera capa (1b-1) del sorbente (102) comprende ureasa (2) inmovilizada. La ureasa (2) utilizada está en forma de partículas con tamaños de partículas en el intervalo de 25 micrómetros a 200 micrómetros. El peso total de las partículas de ureasa utilizadas está en el intervalo de 0,5 gramos a 30 gramos.

La segunda capa (1b-2) del sorbente (102) está dispuesta en serie, adyacente a la primera capa (1b-1). La segunda capa (1b-2) comprende partículas de fosfato de circonio (3) con tamaños de 25 micrómetros a 250 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos.

La tercera capa (1b-3) del sorbente (102) está dispuesta en serie, adyacente a la segunda capa (1b-2). La tercera capa (1b-3) comprende partículas de óxido de circonio (4) hidratado con tamaños de 10 micrómetros a 250 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) es desde aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos.

La cuarta capa (1b-4) del sorbente (102) está dispuesta en serie, adyacente a la tercera capa (1b-3). La cuarta capa (1b-4) comprende partículas de carbón activo (5) con tamaños de 25 micrómetros a 300 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de carbón activo (5) es de aproximadamente 20 gramos a 200 gramos.

Durante el uso, el sorbente (102) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la primera capa (1b-1) hasta la cuarta capa (1b-4) como muestra la flecha.

Cuando el dializado entra en la primera capa (1b-1), la ureasa (2) inmovilizada descompone la urea presente en el dializado en carbonato de amonio, liberando así iones amonio y bicarbonato en el dializado. A medida que el dializado pasa a la segunda capa (1b-2), las partículas de fosfato de circonio (3) absorben los cationes de amonio que surgen de la descomposición de la urea por la primera capa (1b-1). Las partículas de fosfato de circonio (3) actúan como un intercambiador de cationes para absorber otros cationes tales como calcio, potasio y magnesio, liberando sodio e hidrógeno a cambio. Como el tamaño de las partículas de fosfato de circonio (3) utilizadas está en el intervalo de 25

micrómetros a 250 micrómetros, la absorción de los cationes no deseados y la resistencia al flujo del sorbente está en el intervalo óptimo. Esto asegura que el dializado que sale de la capa de partículas de fosfato de circonio (3) esté prácticamente exento de cationes no deseados. El dializado pasa luego a la tercera capa (1b-3) y las partículas de óxido de circonio (4) hidratado eliminan los iones fosfato producidos por el paciente o lixiviados de las partículas de fosfato de circonio (3) en la segunda capa (1b-2). En resumen, las partículas de óxido de circonio (4) hidratado actúan como un intercambiador de aniones uniendo aniones como el fosfato y el fluoruro y liberan iones acetato e hidróxido a cambio. Además, las partículas de óxido de circonio (4) hidratado también son buenos enlazadores del hierro, aluminio y metales pesados. Después de pasar la capa de partículas de óxido de circonio (4) hidratado, el dializado entra en la cuarta capa (1b-4) y el carbón activo (5) residente en la cuarta capa (1b-4) absorbe metabolitos orgánicos tales como creatinina, ácido úrico y otras moléculas orgánicas de pequeño o mediano tamaño del dializado sin liberar nada a cambio.

Con referencia ahora a la Figura 1c, se muestra otro sorbente (104), no de la invención. Las partículas de carbón activo (5), las partículas de ureasa (2) inmovilizadas, las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado y los respectivos sustratos usados para las siguientes capas son los mismos que los descritos anteriormente para la Figura 1a.

La primera capa (1c-1) comprende partículas de carbón activo (5) con tamaños de 25 micrómetros a 300 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de carbón activo (5) es de aproximadamente 20 gramos a 200 gramos.

La segunda capa (1c-2) del sorbente (104) contiene ureasa inmovilizada y está dispuesta en serie, adyacente a la primera capa (1c-1). La ureasa (2) inmovilizada está en forma de partículas con tamaños de partículas en el intervalo de 25 micrómetros a 200 micrómetros. El peso total de las partículas de ureasa está en el intervalo de 0,5 gramos a 30 gramos.

La tercera capa (1c-3) del sorbente (104) está dispuesta en serie, adyacente a la segunda capa (1c-2). La tercera capa (1c-3) comprende partículas de fosfato de circonio (3) con tamaños de 25 micrómetros a 250 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos.

La cuarta capa (1c-4) del sorbente (104) está dispuesta en serie, adyacente a la tercera capa (1c-3). La cuarta capa (1c-4) comprende partículas de óxido de circonio (4) hidratado. Las partículas de óxido de circonio (4) tienen tamaños de 10 micrómetros a 250 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) es desde aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos.

La quinta capa (1c-5) opcional del sorbente (104) está dispuesta en serie, adyacente a la cuarta capa (1c-4). Cuando están presentes, la quinta capa (1c-5) comprende carbón vegetal activado (5). Las partículas de carbón activo (5) tienen tamaños de 25 micrómetros a 300 micrómetros. El intervalo de peso total de las partículas de carbón activo (5) es de aproximadamente 20 gramos a 200 gramos.

Durante el uso, el sorbente (104) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la primera capa (1c-1) hasta la cuarta capa (1c-4) como muestra la flecha. A medida que el dializado pasa a la primera capa (1c-1), esta capa elimina las sustancias inhibidoras de enzimas y los compuestos orgánicos tóxicos, incluidas las toxinas urémicas, al igual que la almohadilla de carbón activo descrita anteriormente (Fig. 1a).

A medida que el dializado pasa a la segunda capa (1c-2), la ureasa (2) inmovilizada degrada la urea a iones amonio e iones carbonato/bicarbonato. Cuando el dializado pasa a través de la segunda capa (1c-2) y entra en la tercera capa (1c-3), las partículas de fosfato de circonio (3) eliminan los iones amonio del dializado. Cuando el dializado avanza y entra en la cuarta capa (1c-4), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado eliminan los iones fosfato producidos por el paciente o lixiviados de las partículas de fosfato de circonio (3) en la tercera capa (1c-3). A medida que el dializado avanza y sale de la cuarta capa (1c-4), puede entrar en una quinta capa (1c-5) de partículas de carbón activo (5). Cuando está presente, esta quinta capa (1c-5) elimina la creatinina, el ácido úrico y otras toxinas urémicas presentes en el dializado.

Con referencia ahora a la Figura 1d, se muestra otra realización del sorbente (106) utilizado. La almohadilla de carbón activo (1), la ureasa inmovilizada (2), las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado, las partículas de carbón activo (5) y los respectivos sustratos usados para las siguientes capas son los mismos que los descritos anteriormente para la Figura 1a.

Dispuestos en serie, una almohadilla de carbón activo (1) en la primera capa (1d-1), una mezcla de las partículas de ureasa (2) inmovilizadas y las partículas de fosfato de circonio (3) en la segunda capa (1d-2) del sorbente (106) son los mismos que los de las dos primeras capas (1b-1 y 1b-2) elaboradas en la descripción de la Figura 1a.

La tercera capa (1d-3) del sorbente (106) está dispuesta en serie, adyacente a la segunda capa (1d-2). La tercera capa (1d-3) comprende una mezcla de partículas de fosfato de circonio (3) y partículas de óxido de circonio (4) hidratado. El intervalo de peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos. El intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) hidratado es desde

aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos.

La cuarta capa (1d-4) del sorbente (106) está dispuesta en serie, adyacente a la tercera capa (1d-3). La cuarta capa (1d-4) comprende partículas de carbón activo (5) que son iguales a las de (1b-4) de la Figura 1b. El intervalo de peso total de las partículas de carbón activo (5) es de aproximadamente 20 gramos a 200 gramos.

Durante el uso, el sorbente (106) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la primera capa (1d-1) hasta la cuarta capa (1d-4) como muestra la flecha. A medida que el dializado pasa a través de la primera capa (1d-1), esta capa elimina las sustancias inhibidoras de enzimas y los compuestos orgánicos tóxicos, incluidas las toxinas urémicas, igual que lo descrito para la almohadilla de carbón activo anterior (Figura 1a). Cuando el dializado entra en la segunda capa (1d-2), la mezcla de las partículas de ureasa (2) y las partículas de fosfato de circonio (3), iguales a lo descrito en la sección de la Figura 1a, elimina la urea, los iones amonio y otros cationes, es decir, calcio, magnesio y potasio de la misma manera. Cuando el dializado pasa a la tercera capa (1d-3), la mezcla de partículas de fosfato de circonio (3) y partículas de óxido de circonio hidratado elimina dichos cationes que escapan de la segunda capa (1d-2) así como fosfato y otros aniones no deseados. La proximidad espacial de las partículas de fosfato de circonio (3) y las partículas de óxido de circonio (4) hidratado pueden facilitar la reabsorción del fosfato filtrado. Más ventajosamente, la mezcla de ambos tipos de intercambiadores de iones en una capa combinada mejora significativamente el rendimiento de ambas partículas como tampón, produciendo así condiciones de pH más uniformes en el dializado durante el uso del sorbente. Mientras tanto, esta mezcla también reduce el tamaño del sorbente (106) sin comprometer la capacidad de eliminación de toxinas. Cuando el dializado pasa a la capa final (1d-4) del sorbente (106), el carbón activo (5) absorbe más creatinina, ácido úrico y otras toxinas urémicas presentes en el dializado usado.

Con referencia ahora a la Figura 1e, se muestra otra realización del sorbente (108) utilizado. La almohadilla de carbón activo (1), la ureasa inmovilizada (2), las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado, las partículas de carbón activo (5) y los respectivos sustratos usados para las siguientes capas son los mismos que los descritos anteriormente para la Figura 1a.

Una almohadilla de carbón activo (1) en la primera capa (1e-1) es la misma que la de la Figura 1a elaborada anteriormente.

La segunda capa (1e-2) del sorbente (108) está dispuesta en serie, adyacente a la primera capa (1e-1). La segunda capa (1e-2) comprende una mezcla de partículas de ureasa (2) inmovilizadas, partículas de fosfato de circonio (3) y partículas de óxido de circonio (4) hidratado. El intervalo de peso total de las partículas de ureasa (2) es desde 0,5 gramos hasta 30 gramos. El peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos. El intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) hidratado es desde aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos. La tercera capa (1e-3) del sorbente (108) está dispuesta en serie, adyacente a la segunda capa (1e-2). La tercera capa (1e-3) comprende partículas de carbón activo (5) que son iguales a las de (1b-4) de la Figura 1b. El intervalo de peso total de las partículas de carbón activo (5) es de aproximadamente 20 gramos a 200 gramos.

Durante el uso, el sorbente (108) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la primera capa (1e-1) hasta la tercera capa (1e-3) como muestra la flecha. A medida que el dializado pasa a la primera capa (1e-1), esta capa elimina las sustancias inhibidoras de enzimas y las toxinas, igual que en la descripción anterior (Figura 1a). Cuando el dializado entra en la segunda capa (1e-2), la mezcla de las partículas de ureasa (2), las partículas de fosfato de circonio (3), y las partículas de óxido de circonio (4) elimina la urea, los cationes, tales como los iones amonio, calcio, magnesio y potasio y los aniones tales como fosfato y fluoruro. De manera ventajosa, la mezcla de ureasa inmovilizada y ambos tipos de intercambiadores de iones en una capa combinada mejora significativamente el rendimiento al facilitar la absorción inmediata de toxinas y producir condiciones de pH más uniformes en el dializado durante el uso del sorbente. Mientras tanto, esta mezcla también reduce el tamaño del sorbente (108) sin comprometer la capacidad de eliminación de toxinas. Cuando el dializado pasa a la capa final (1e-3) del sorbente (108), las partículas de carbón activo (5) absorben la creatinina, el ácido úrico y otras toxinas urémicas presentes en el dializado.

Con referencia ahora a la Figura 1f, se muestra otra realización del sorbente (110) utilizado. La ureasa (2) inmovilizada, las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado, las partículas de carbón activo (5) y los respectivos sustratos usados para las siguientes capas son los mismos que los descritos anteriormente para la Figura 1a.

Una primera capa de las partículas carbón activo (5) es la misma que la descrita anteriormente (Figura 1c).

La segunda capa (1f-2) del sorbente (110) está dispuesta en serie, adyacente a la primera capa (1f-1). La segunda capa (1f-2) comprende una mezcla de partículas de ureasa (2) inmovilizadas, partículas de fosfato de circonio (3) y partículas de óxido de circonio (4) hidratado. El intervalo de peso total de las partículas de ureasa (2) es desde 0,5 gramos hasta 30 gramos. El peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos. El intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) hidratado es desde

aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos.

Durante el uso, el sorbente (110) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la primera capa (1f-1) hasta la segunda capa (1f-2) como muestra la flecha. A medida que el dializado pasa a la primera capa (1f-1), esta capa elimina las sustancias inhibitoras de enzimas, así como la creatinina, el ácido úrico y otras toxinas urémicas presentes en el dializado, igual que en la descripción anterior (Figura 1c). Cuando el dializado entra en la segunda capa (1f-2), la mezcla de las partículas de ureasa (2) y las partículas de fosfato de circonio (3), y las partículas de óxido de circonio (4) elimina la urea, los cationes, tales como los iones amonio, calcio, magnesio y potasio y los aniones tales como fosfato y fluoruro de la misma manera como se ha descrito anteriormente (Figura 1e). La ventaja en el presente documento es la misma que en la descripción anterior (Figura 1e).

Con referencia a la Figura 1g, se muestra otra realización del sorbente (112) utilizado. Las partículas de carbón activo (5), las partículas de ureasa (2) inmovilizadas, las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado y los respectivos sustratos usados para las siguientes capas son los mismos que los descritos anteriormente para la Figura 1a.

Existe un relleno homogéneo (1g-1) para el sorbente (112). La capa de relleno (1g-1) es una mezcla homogénea de partículas de ureasa (2) inmovilizadas, partículas de fosfato de circonio (3), partículas de óxido de circonio (4) hidratado y partículas de carbón activo (5). El intervalo de peso total de las partículas de ureasa (2) es desde 0,5 gramos hasta 30 gramos; el peso total de las partículas de fosfato de circonio (3) es desde aproximadamente 100 gramos hasta 1000 gramos; el intervalo de peso total de las partículas de óxido de circonio (4) hidratado es desde aproximadamente 10 gramos hasta 100 gramos; el intervalo de peso total de las partículas de carbón activo es de 20 gramos a 200 gramos.

Durante el uso, el sorbente (112) está dispuesto en el dispositivo de diálisis de manera que la dirección del flujo de dializado es desde la dimensión inferior hasta la dimensión superior (1g-1) como muestra la flecha. A medida que el dializado pasa a través del sorbente (112), la mezcla de las partículas de ureasa (2) inmovilizadas, las partículas de fosfato de circonio (3), las partículas de óxido de circonio (4) hidratado y las partículas de carbón activo (5) elimina la urea, los cationes, tales como los iones amonio, calcio, magnesio y potasio, los aniones tales como fosfato y fluoruro, y las sustancias inhibitoras de las enzimas y los metabolitos orgánicos de tamaño pequeño a medio, tales como la creatinina, el ácido úrico y otras toxinas urémicas. Esta disposición ofrece los beneficios de un rendimiento mejorado de ambas partículas como tampón, produciendo así condiciones de pH más uniformes en el dializado durante el uso del sorbente. Más ventajosamente, la mezcla de ureasa inmovilizada, ambos tipos de intercambiadores de iones y carbón activo en una capa combinada ofrece los beneficios de un tamaño mucho más compacto del sorbente (112) y una capacidad suficiente de eliminación de toxinas. También reduce al mínimo la caída de presión causada por el sorbente y facilita significativamente el proceso de producción. Elimina el riesgo de tener capas absorbentes desiguales, lo que causaría un agotamiento prematuro de las capas de sorbente.

Con referencia a la Figura 2a y la Figura 2b, se muestra un cartucho (18) para albergar el sorbente (102) como se ha descrito anteriormente. El cartucho (18) está fabricado de policarbonato. La parte superior (20) del cartucho (18) y la parte inferior del cartucho (28) tienen pestañas para encajar en el dispositivo de diálisis. El interior del cartucho (18) está dividido en tres compartimentos. El primer compartimento (26) alberga la mezcla de partículas de ureasa (16) inmovilizadas y partículas de fosfato de circonio (14). El primer compartimento tiene una altura de 27 mm, una longitud de 113 mm y una anchura de 57 mm. El segundo compartimento (24) alberga las partículas de fosfato de circonio (14). El segundo compartimento (24) tiene una altura de 27 mm, una longitud de 113 mm y una anchura de 57 mm. El tercer compartimento (22) tiene la mezcla de partículas de carbón activo (10) y partículas de óxido de circonio hidratado (12). El tercer compartimento (22) tiene una altura de 13 mm, una longitud de 113 mm y una anchura de 57 mm.

Con referencia ahora a la Figura 2c, se muestra una vista en sección transversal de un cartucho 18' que tiene una serie de características técnicas que son las mismas que las del cartucho 18 descrito anteriormente, que se indican con el mismo número de referencia pero con un símbolo de prima ('). La parte inferior (27) y la parte superior (21) del cartucho 18' no contienen pestañas y tienen unas dimensiones externas totales del cartucho (18') reducidas. El cartucho (18') puede insertarse en el dispositivo de diálisis y asegurarse mediante medios de sujeción tales como tuercas y pernos. El cartucho (18') también contiene separadores (19) para una mejor demarcación de las diferentes capas del sorbente.

Con referencia a la Figura 3, se muestra un armazón o sustrato (30) de PCL utilizado para la inmovilización de ureasa como se ha descrito anteriormente. El armazón (30) de PCL tiene un diámetro de aproximadamente 7 cm.

Con referencia a la Figura 4, se muestra un armazón (32) de PCL que contiene 40 % de fosfato de circonio. El armazón (32) de PCL tiene un diámetro de aproximadamente 7 cm.

Ejemplos

Evidencia de la actividad ureasa mejorada y estabilidad mezclando ureasa inmovilizada (UI) y fosfato de

circonio (FC)

UI pura (Tabla 1)

	3 h	5 h	10 h
pH	8,6	8,6	8,6
Eliminación de urea	94 %	98 %	86 %
Caída de presión	20 mmHg	30 mmHg	120 mmHg

5

Una capa de UI pura, una capa de FC puro (Tabla 2)

	3 h	5 h	10 h
pH	7,6	8,22	sobrepresión
Eliminación de urea	99 %	99 %	sobrepresión
Caída de presión	70 mmHg	720 mmHg	sobrepresión

UI y FC, una capa mixta (Tabla 3)

	3 h	5 h	10 h
pH	7,6	8,5	8,5
Eliminación de urea	100 %	99 %	98 %
Caída de presión	70 mmHg	70 mmHg	70 mmHg

10 A partir de los datos anteriores, se puede ver que cuando se mezclan UI y FC en una capa, se puede lograr un alto nivel de eliminación de urea durante un largo período de tiempo (10 h), mientras se mantiene una caída de presión relativamente estable en el sorbente como se muestra en la Tabla 3. Por otro lado, cuando se usa UI sola, la eficacia de eliminación de la urea disminuye con el tiempo y la caída de presión a través del sorbente aumenta significativamente con el tiempo como se muestra en la Tabla 1. En el caso de que se usen UI y FC pero en capas separadas, aunque la eficacia de eliminación de urea se mantiene a un nivel alto, se producen caídas drásticas de presión con el tiempo en el sorbente, como se muestra en la Tabla 2, lo que conduce a sobrepresión y daño al sorbente y/o al dispositivo de diálisis.

Estudio de la capacidad de absorción del fosfato de circonio en función del tamaño de partícula

20

10 g FC (lote PP835A-Nov08), 0,3 l/h, 12 mmol/l NH₄⁺ (Tabla 4)

Tamaño de partícula	Caída de presión	Capacidad de absorción (mmol NH ₄ ⁺ por g FC)
< 50 µm	460 - 500 mmHg	0,84 mmol/g
50- 100 µm	80 - 120 mmHg	0,90 mmol/g

10 g FC (lote PP911-Ene09), 0,3 l/h, 12 mmol/l NH₄⁺ (Tabla 5)

Tamaño de partícula	Caída de presión	Capacidad de absorción (mmol NH ₄ ⁺ por g FC)
< 50 µm	340 - 360 mmHg	0,90 mmol/g
50- 100 µm	140 - 160 mmHg	0,91 mmol/g
100- 150 µm	30 - 50 mmHg	0,83 mmol/g
150 - 200 µm	20 - 30 mmHg	0,79 mmol/g

25 Se muestra que la caída de presión provocada por las partículas de fosfato de circonio depende en gran medida del tamaño de partícula del fosfato de circonio considerado. Por lo tanto, mientras que las capas de partículas de menos de 50 micrómetros de tamaño producen caídas de presión inaceptablemente altas, los tamaños de partículas de 50 a 100 micrómetros ya producen caídas de presión significativamente más bajas en un intervalo favorable para la aplicación en el cartucho de sorbente. El aumento del tamaño de partícula de 100 a 150 micrómetros y de 150 a 200 micrómetros reduce aún más la caída de presión causada por las partículas en consideración. Además, puede verse a partir de los datos anteriores que la capacidad de absorción de los fosfatos de circonio en consideración es máxima para partículas de 50 a 100 micrómetros de tamaño. El óptimo entre la capacidad de absorción de amoníaco y la caída

30

de presión es, por lo tanto, con tamaños de partícula de fosfato de circonio de 50 a 100 micrómetros.

Estudio de la capacidad de absorbancia del óxido de circonio hidratado en función del tamaño de partícula

5 2 g HZO (lote ZrOH 304-AC - Mar09), 0,3 l/h, 1.0 mmol/l F (Tabla 6)

Tamaño de partícula	Caída de presión	Capacidad de absorbancia (mmol F por g HZO)
< 50 µm	30 - 40 mmHg	0,68 mmol/g
50- 100 µm	20 - 30 mmHg	0,63 mmol/g

Se muestra que la caída de presión causada por las partículas de óxido de circonio hidratado es significativamente menor que la causada por las partículas de fosfato de circonio, incluso con tamaños de partículas menores de 50 micrómetros. Esto se debe en parte a la menor cantidad de óxido de circonio hidratado necesaria para la funcionalidad del cartucho. Por lo tanto, una capa de partículas de óxido de circonio hidratado de menos de 50 micrómetros (> 95 % en 10 a 50 micrómetros) de tamaño produce una caída de presión aceptable para su uso en el cartucho, mientras que las partículas de este tamaño también muestran una capacidad de absorbancia de fosfato mejorada respecto a las partículas de tamaño superior a 50 micrómetros. Por tanto, el tamaño de partícula preferido para la aplicación en el cartucho de sorbente es de 10 a 50 micrómetros.

Estudio de la capacidad de absorbancia del carbón activo en función del tamaño de partícula

Se muestra que la capacidad del carbón activo para absorber creatinina depende del caudal de dializado y del tamaño de partícula del carbón en consideración. Esencialmente, existe una tendencia a una mayor capacidad y una mayor caída de presión con partículas de menor tamaño. El valor óptimo entre la caída de presión aceptable y la absorbancia máxima se encuentra en un intervalo de tamaño de partícula de 50 a 100 µm, como se muestra en los resultados experimentales tabulados a continuación.

Serie 1

Carbón activo de Calgon, primer lote

Condiciones:

Hemodializado sintético que contiene 135 µmol/l de creatinina, 37 °C

(Tabla 7)

Tamaño de partícula	Cantidad de carbono	Caudal	Creatinina absorbida	Capacidad de absorbancia (µmol de creatinina por g de carbono)
0 - 50 µm	2 g	0,6 l/h	Cero (sobrepresión)	
50 - 100 µm	3 g	0,6 l/h	440 µmol	145 µmol/g
100 - 150 µm	4 g	0,6 l/h	450 µmol	110 µmol/g
150 - 200 µm	5 g	0,6 l/h	460 µmol	100 µmol/g
200 - 300 µm	6 g	0,6 l/h	440 µmol	70 µmol/g
300 - 1000 µm	10 g	0,6 l/h	450 µmol	60 µmol/g
1000 - 2000 µm	10 g	0,6 l/h	300 µmol	30 µmol/g

Serie 2

Carbón activo de Calgon, segundo lote

Condiciones:

Hemodializado sintético que contiene 135 µmol/l de creatinina, 37 °C

(Tabla 8)

Tamaño de partícula	Cantidad de carbono	Caudal	Creatinina absorbida	Capacidad de absorbancia (µmol de creatinina por g de carbono)
0 - 100 µm	2 g	0,6 l/h	80 µmol	40 µmol/g
100 - 200 µm	4 g	0,6 l/h	220 µmol	55 µmol/g
200 - 500 µm	4 g	0,6 l/h	140 µmol	35 µmol/g

Serie 3

Carbón activo de Sorb

5 Condiciones:

Hemodializado sintético que contiene 110 µmol/l de creatinina, 37 °C

(Tabla 9)

Tamaño de partícula	Cantidad de carbono	Caudal	Creatinina absorbida	Capacidad de absorción (µmol de creatinina por g de carbono)
0 - 100 µm	2 g	0,6 l/h	242 µmol	121 µmol/g
100 - 200 µm	4 g	0,6 l/h	320 µmol	80 µmol/g
200 - 500 µm	4 g	0,6 l/h	275 µmol	70 µmol/g
1000 - 2000 µm	37 g	6,0 l/h	275 µmol	7 µmol/g

10

Disposición y diseño del cartucho de sorbente


El cartucho de sorbente divulgado en el presente documento está diseñado para eliminar la urea y otros materiales residuales que están presentes en el dializado usado y permitir la regeneración del dializado para su uso repetido en diálisis. Esto reducirá la cantidad de dializado utilizado en las modalidades convencionales de aproximadamente 120 litros en una sesión de hemodiálisis de 4 horas o de 70 a 100 litros en una diálisis peritoneal típica de una semana. En la hemodiálisis, el cartucho se puede utilizar para regenerar el dializado que pasará por el hemodializador. El dializado se puede regenerar en un depósito del dializado para su reconstitución y uso continuo en diálisis. En la diálisis peritoneal, el cartucho puede usarse para regenerar el dializado extraído de la cavidad peritoneal del paciente. El dializado regenerado puede estar disponible para los sistemas de reconstitución permitiendo su reintroducción en la cavidad del paciente.

El cartucho de sorbente está diseñado, en términos de tamaño y peso, para que se pueda usar con el portador divulgado en el presente documento cuando se inserta en el dispositivo de diálisis (conocido colectivamente como la máquina de diálisis peritoneal portátil o WPDM). Esto permite a los pacientes tener más movilidad en el desempeño de sus actividades diarias y ser más productivos económicamente. El dispositivo de diálisis que comprende el sorbente divulgado puede eliminar las toxinas urémicas las 24 horas del día, los 7 días de la semana, y es eficaz para eliminar las toxinas urémicas en comparación con cualquier otra modalidad actual disponible en el mercado.


A partir del experimento realizado, se observa que el sorbente divulgado en el presente documento es capaz de absorber 190 mmol de urea (o 5,3 gramos de urea-N). El cartucho de sorbente también es una unidad estéril, de un solo uso, que se usa individualmente o en combinación con la cantidad prescrita de glucosa que se va a incorporar, a través del módulo de enriquecimiento en el WPDM. En resumen, los diseños de sorbentes preferidos, la cantidad de componentes en cada capa y la función se representan en las siguientes tablas:

35

Principio general (Tabla 10)

Dializado regenerado  Dirección del flujo	Cantidad, g	Función	
		Elimina del dializado	Libera en el dializado
Óxido de circonio hidratado (HZO) y carbón activo (CA)	HZO: de 10 a 100 CA: de 20 a 200	Creatinina, ácido úrico, fosfato y moléculas orgánicas	Acetato
Fosfato de circonio (FC)	FC: de 100 a 1000	Amoníaco, calcio, magnesio y potasio	Iones de sodio e hidrógeno
Ureasa inmovilizada (UI) y fosfato de circonio (FC)	UI: de 0,5 a 30 FC: de 100 a 1000	Urea, amonio, calcio, magnesio y potasio	Carbonato de amonio, iones de sodio e hidrógeno

(continuación)

Dializado usado  Dirección del flujo			
--	--	--	--



Prueba *in vitro*

5 1. Propósito

El propósito de la prueba *in vitro* es verificar la funcionalidad del cartucho de sorbente en condiciones que simulen su aplicación en la regeneración del hemodializado del paciente. Con este fin, el dializado usado del paciente se sustituye por hemodializado usado sintético, que contiene las toxinas urémicas urea, creatinina y fosfato en las concentraciones esperadas para la hemodiálisis continua.

10

2. Composición del cartucho (Tabla 11)

Dializado regenerado  Dirección del flujo	Cantidad, g
Carbón activo (CA)	55 g
Óxido de circonio hidratado (HZO)	60 g
Fosfato de circonio (FC)	335 g
Ureasa inmovilizada (UI) y fosfato de circonio (FC)	UI: 6 g FC: 120 g
Carbón activo (CA)	Almohadilla, grosor 3 mm
Dializado usado  Dirección del flujo	

15 3. Condiciones de la prueba *in vitro*

La prueba se llevó a cabo a una temperatura de dializado de 37 °C y un caudal continuo de 6,0 l/h. El agotamiento se define como el punto en el que al menos uno de los componentes químicos del dializado regenerado está fuera del intervalo aceptable (véase 3.2 a continuación).

20

Las siguientes tablas muestran la composición de un hemodializado usado típico, los intervalos médicamente aceptados para los componentes del dializado regenerado y las cantidades de toxinas absorbidas cuando el dializado usado se pasa a través de una realización del sorbente divulgado en el presente documento (Tabla 11).

25 3.1. Composición del hemodializado usado sintético (Tabla 12)

Componente	Unidades SI	Unidades alternativas
Na	140 mmol/l	140 mEq/l
Ca	1,50 mmol/l	3,00 mEq/l

(continuación)

Componente	Unidades SI	Unidades alternativas
Mg	0,50 mmol/l	1,00 mEq/l
K	2,00 mmol/l	2,00 mEq/l
Cl	111 mmol/l	111 mEq/l
HCO ₃	31 mmol/l	31 mEq/l
Glucosa	11,1 mmol/l	200 mg/dl (anhidra) 220 mg/dl (dextrosa)
Toxinas		
Urea	6,00 mmol/l	36,0 mg/dl urea 16,8 mg/dl urea-N
Creatinina	203 µmol/l	1,53 mg/dl creatinina
Fosfato	720 µmol/l	1,49 mg/dl P

3.2. Intervalo aceptable para el dializado regenerado (post cartucho de sorbente) (Tabla 13):

Componente	Unidades SI	Unidades alternativas
Na	120 - 150 mmol/l	120 - 150 mEq/l
Ca	0 mmol/l	0 mEq/l
Mg	0 mmol/l	0 mEq/l
K	0 mmol/l	0 mEq/l
Cl	111 mmol/l	90 - 115 mEq/l
HCO ₃	5 - 37 mmol/l	5 - 37 mEq/l
Glucosa	0 - 13 mmol/l	0 - 234 mg/dl (anhidra) 0 - 258 mg/dl (dextrosa)
Toxinas		
Urea	0 - 0,60 mmol/l	0 - 3,60 mg/dl urea 0 - 1,68 mg/dl urea-N
Creatinina	0 - 20 µmol/l	0 - 0,23 mg/dl creatinina
Fosfato	0 - 70 µmol/l	0 - 0,22 mg/dl F
Amoniaco (de la urea)	0 - 1,4 mmol/l	0 - 2 mg/dl N

5

4. Resultados de la prueba

Agotamiento: La concentración de amoníaco en la salida del cartucho fue superior a 1,4 mmol/l (2,0 mg/dl) después de que un total de 32 l de dializado usado sintético hayan pasado a través del cartucho de sorbente. Todos los demás analitos seguían estando dentro de los límites aceptables.

10

4.1. Cantidades totales de toxinas absorbidas en el momento del agotamiento (Tabla 14)

Toxinas	Unidades SI	Unidades alternativas
Urea	190 mmol	11,4 g urea 5,3 g urea-N
Creatinina	6,6 mmol	750 mg creatinina
Fosfato	23 mmol	710 mg F

pH 4,2, Balance sodio - bicarbonato en el momento del agotamiento y caída de presión (Tabla 15)

Componente	Unidades SI	Unidades alternativas
pH	6,3 - 7,2	
Na	250 mmol liberación total	250 mEq liberación total
HCO ₃	70 mmol liberación total	70 mEq liberación total
Caída de presión	140 - 170 mmHg	

5. Conclusión

5 El rendimiento del cartucho de sorbente cumplió o superó todos los requisitos definidos en 3.2 y 3.3 anteriores para su uso en la regeneración del hemodializado usado. Tenía una capacidad total de 5,3 g de urea-N, 750 mg de creatinina y 710 mg de fosfato-P.

10 Aplicaciones

El sorbente divulgado para un dispositivo de diálisis puede usarse para diálisis peritoneal o hemodiálisis. De manera ventajosa, el sorbente divulgado cuando se usa en un dispositivo de diálisis es capaz de eliminar toxinas unidas a proteínas, lo que normalmente no es posible con varios de los dispositivos de diálisis conocidos.

15 El sorbente divulgado es un sorbente compacto y portátil que, cuando se utiliza en la WPDM (máquina de diálisis peritoneal portátil), es capaz de absorber toda la urea, fosfato, creatinina y otras toxinas urémicas producidas por el paciente y presentes en el dializado proporcionando una eliminación óptima de las toxinas urémicas. De manera ventajosa, el sorbente está configurado de una manera que logra compacidad sin comprometer su capacidad para
20 eliminar los desechos metabólicos del dializado de manera rápida y eficaz. En una realización preferida, es decir, cuando las partículas de fosfato de circonio y ureasa inmovilizadas coexisten en una capa del sorbente, se crea un entorno de trabajo óptimo para la ureasa inmovilizada ya que las partículas de fosfato de circonio actúan como tampón para contrarrestar cualquier cambio de pH. De manera ventajosa, esto aumenta la actividad de la ureasa y prolonga la vida de la ureasa inmovilizada. Más ventajosamente, dado que esta configuración específica implica la combinación
25 de uno o más materiales en las capas del sorbente, el tamaño total del sorbente se reduce significativamente. Como resultado, se mejora la portabilidad del dispositivo de diálisis, lo que proporciona una mayor movilidad al paciente. Al mismo tiempo, las partículas de fosfato de circonio también actúan como intercambiadores de cationes y eliminan los cationes no deseados del dializado.

30 Algunas de las partículas de fosfato de circonio descritas en el presente documento tienen un tamaño promedio de partícula de 25 micrómetros a 100 micrómetros. De manera ventajosa, los inventores han descubierto que este intervalo de tamaño de partícula específico aumenta la eficacia de las capacidades de eliminación de cationes no deseados de las partículas de fosfato de circonio.

REIVINDICACIONES

1. Un sorbente para eliminar productos residuales metabólicos de un líquido de diálisis, comprendiendo el sorbente una capa primaria de partículas enzimáticas de tratamiento de las toxinas urémicas inmovilizadas entremezcladas con partículas de intercambio catiónico,
5 en donde las partículas de intercambio catiónico tienen un tamaño de partícula promedio desde 50 hasta 250 micrómetros.
2. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, además, una capa secundaria de partículas de intercambio catiónico.
10
3. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende, además, una capa terciaria de partículas de intercambio aniónico entremezcladas con partículas absorbentes de compuestos orgánicos.
4. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha capa secundaria está dispuesta entre dicha capa primaria y dicha capa terciaria.
15
5. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas partículas enzimáticas que tratan las toxinas urémicas convierten la urea en carbonato de amonio.
20
6. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha enzima de tratamiento de las toxinas urémicas es ureasa.
7. El sorbente de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 o 2, en donde dichas partículas de intercambio catiónico son partículas de fosfato de circonio.
25
8. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dichas partículas de intercambio aniónico son partículas de óxido de circonio.
9. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dichas partículas absorbentes de compuestos orgánicos son partículas de carbón activo.
30
10. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicha ureasa está inmovilizada en al menos uno de celulosa, nylon, policaprolactona y quitosano.
35
11. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho óxido de circonio es óxido de circonio hidratado.
12. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dichas partículas de ureasa tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde 10 micrómetros hasta 1000 micrómetros.
40
13. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichas partículas de fosfato de circonio tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde 50 micrómetros hasta 200 micrómetros.
14. El sorbente de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dichas partículas de óxido de circonio tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo desde 10 micrómetros hasta 1000 micrómetros.
45

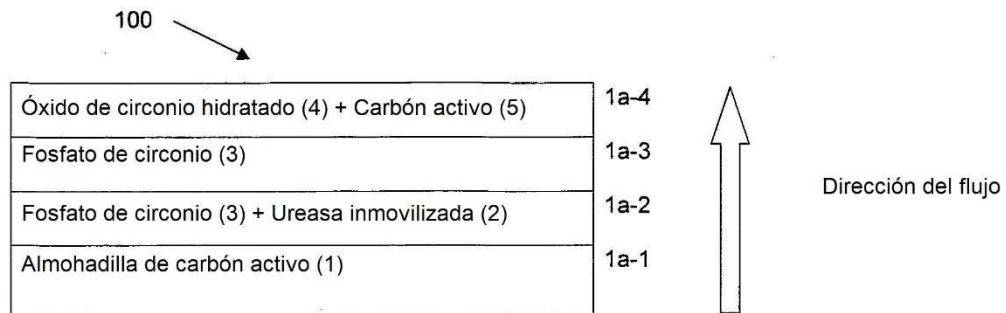


Fig. 1a.

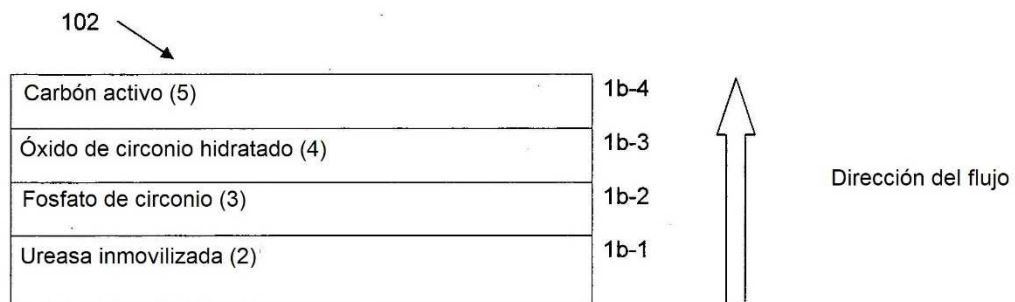


Fig. 1b.

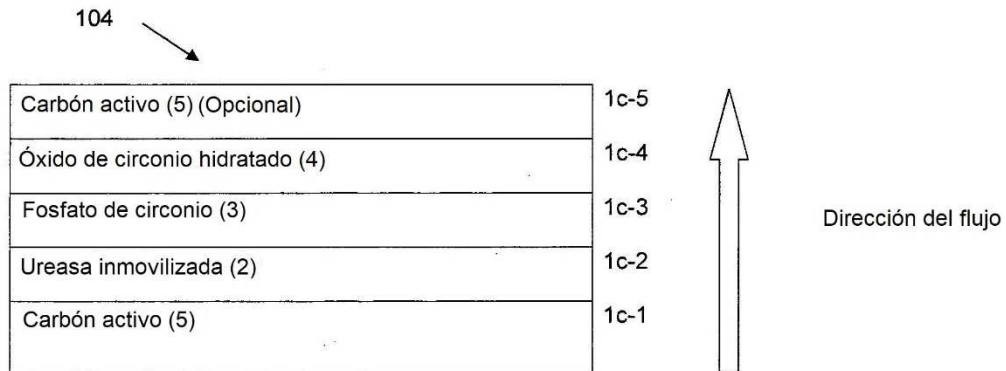


Fig. 1c.

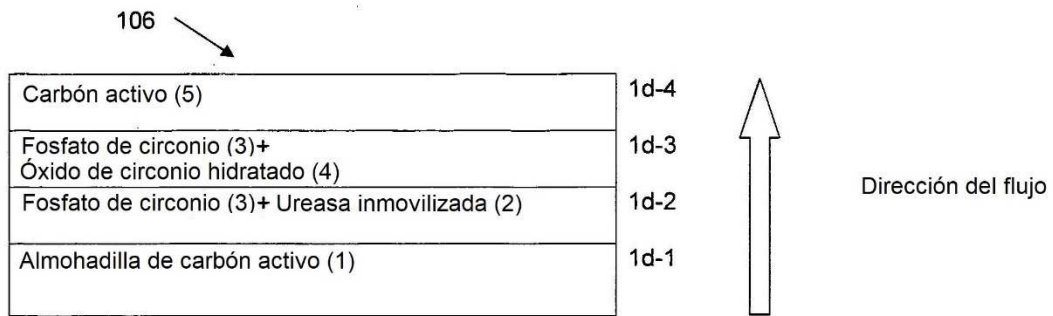


Fig. 1d.

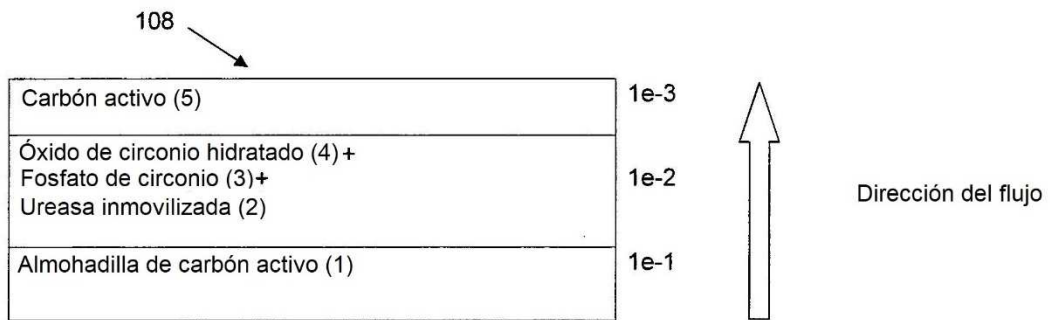


Fig. 1e.

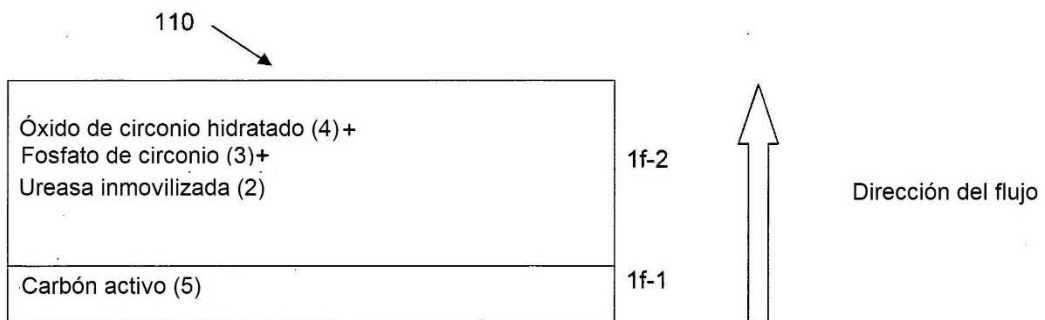


Fig. 1f.

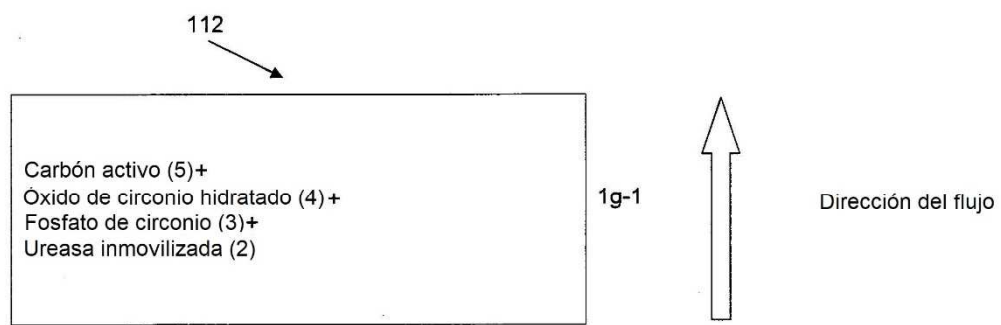


Fig. 1g.

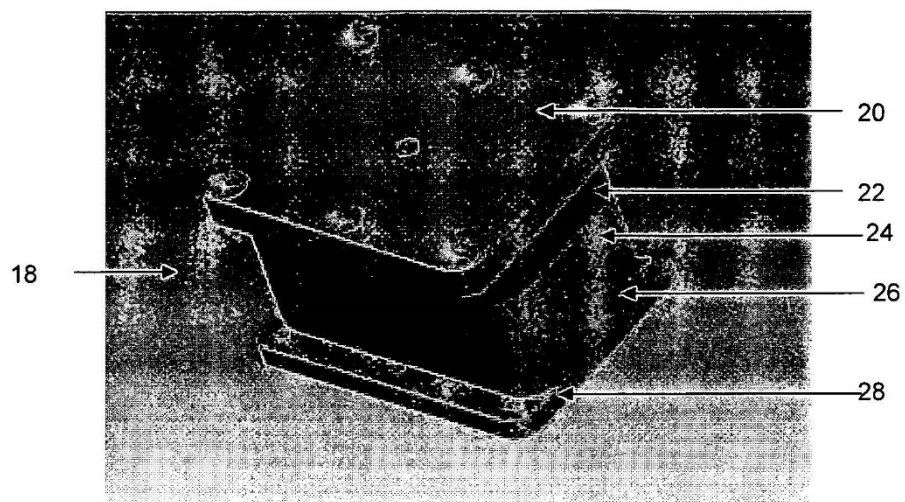


Fig. 2a

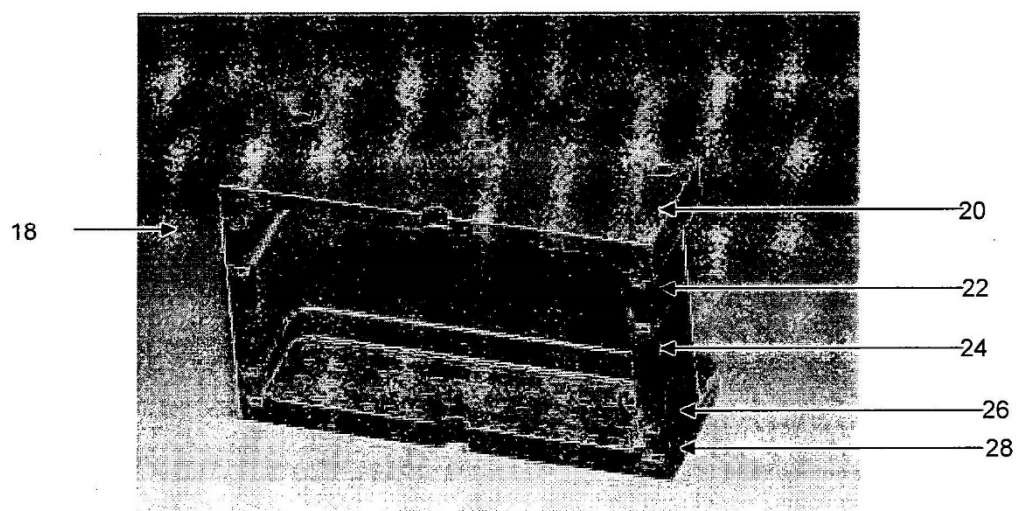


Fig. 2b

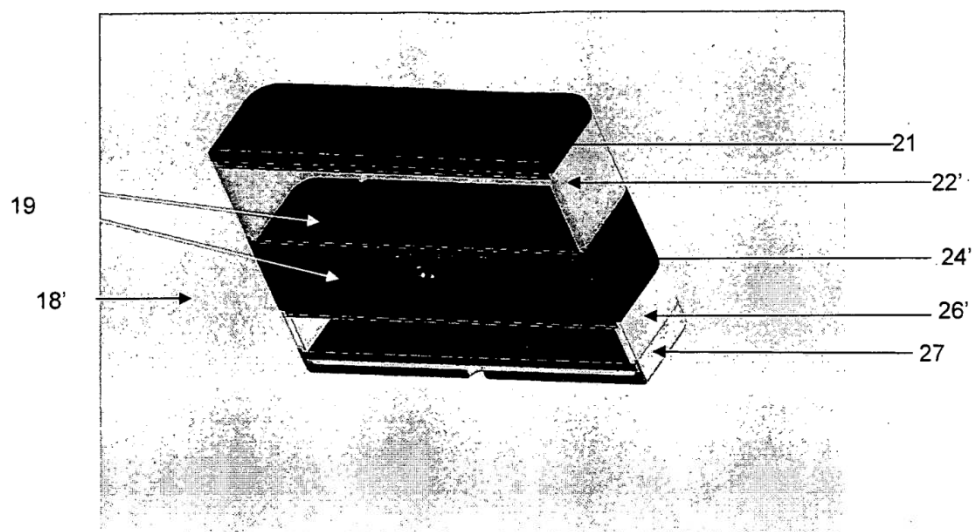


Fig. 2c

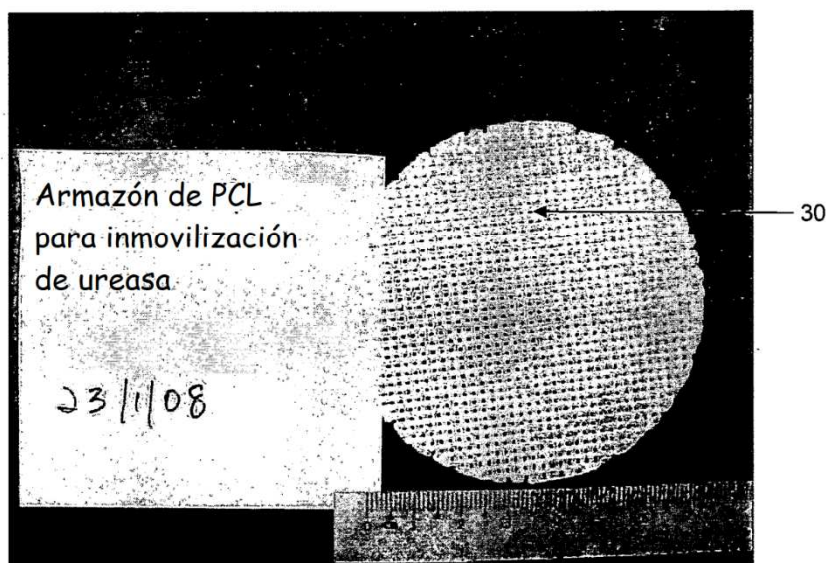


Fig. 3

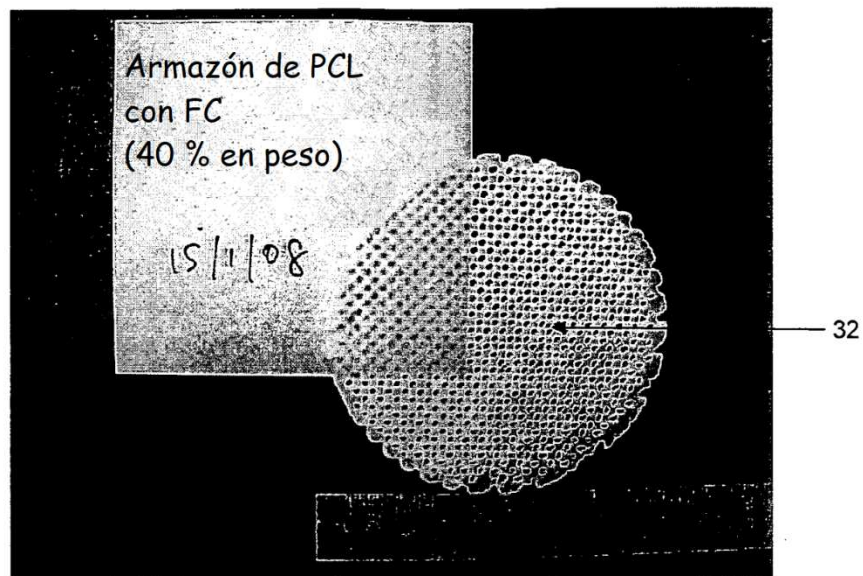


Fig. 4