



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

51 Int. Cl.³: A 61 M 1/03



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

12 FASCICULE DU BREVET A5

11

631 627

21 Numéro de la demande: 1877/79

73 Titulaire(s):
Purdue Research Foundation, West Lafayette/IN
(US)

22 Date de dépôt: 26.02.1979

72 Inventeur(s):
Stephen Richard Ash, Lafayette/IN (US)

30 Priorité(s): 27.02.1978 US 881684

74 Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

24 Brevet délivré le: 31.08.1982

45 Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1982

54 Composition de dialyse par l'adsorption de substances urémiques dans un rein artificiel.

57 Cette composition comprend un agent d'adsorption de surface pouvant adsorber les substances urémiques; une enzyme servant de catalyseur pour la dégradation de l'urée; un agent de mise en suspension et un échangeur de cations pouvant rester en suspension dans ledit agent de mise en suspension. La suspension d'adsorbants ainsi obtenue est placée dans le compartiment dialysat d'un dialyseur et permet d'enlever les substances urémiques du sang tout en contrôlant le renvoi d'ions divers au patient.

REVENDICATIONS

1. Composition de dialyse pour l'adsorption de substances urémiques dans un rein artificiel, caractérisée en ce qu'elle comprend un échangeur de cations en suspension dans un agent de mise en suspension.

2. Composition de dialyse selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient en outre:

un agent d'adsorption de surface pouvant adsorber des substances urémiques, et

une enzyme servant de catalyseur pour la dégradation de l'urée.

3. Composition de dialyse selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'échangeur de cations est chargé en calcium.

4. Composition de dialyse selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisée en ce que ledit échangeur de cations est chargé avec 30 à 80% de calcium, 20 à 50% de sodium et 0 à 20% de potassium, en moles.

Cette invention concerne une composition de dialyse pour l'adsorption de substances urémiques dans un rein artificiel pendant l'hémodialyse.

Quand les reins ne remplissent plus leur fonction excrétoire pour l'organisme, la plupart des autres organes du corps sont rapidement atteints de défaillances. Les nombreux symptômes qui s'ensuivent sont appelés urémie et comprennent les saignements, les nausées, les vomissements, les arythmies cardiaques et le coma. La sévérité de ces symptômes est proportionnelle à la rétention de plusieurs composés chimiques connus, et l'amélioration pendant le traitement par le rein artificiel est proportionnelle à l'enlèvement de ces substances.

Quelques-unes des substances connues qui doivent être enlevées sont: Na^+ , H^+ , K^+ , Mg^+ , l'urée, la créatinine, PO_4^{3-} , et diverses molécules moyennes, ou polypeptides, phénols, guanidines, amines, etc. L'urée est la plus abondante de ces substances; un humain adulte en produit 15 à 30 g/d. La quantité de substance enlevée, ou transfert de masse, doit également se produire à une concentration relativement faible de la substance dans le sang; en d'autres termes, le coefficient de transfert de masse doit être élevé. En termes biologiques, le coefficient de transfert de masse est similaire au coefficient d'épuration, soit la quantité de substance enlevée par unité de temps, divisée par la concentration de la substance dans le sang; plus élevé est le coefficient d'épuration, plus faible est la concentration dans le sang des substances précédentes, et moindres sont les symptômes urémiques.

La procédure de traitement par rein artificiel généralement utilisée à l'heure actuelle est similaire à celle mise au point par Kolff au début des années 1940. Le sang est enlevé du corps et envoyé dans un système clos de membranes qui sont semi-perméables, et renvoyé au corps. Ces membranes permettent le passage des petites molécules et retiennent les molécules plus grosses, comme les protéines, ainsi que les globules sanguins. Les substances urémiques, étant de petites molécules, traverseront les membranes pour autant que la concentration en ces substances est maintenue à une valeur faible à l'extérieur des membranes. Ce processus est appelé dialyse.

Dans le rein artificiel initial, et dans la plupart de ceux utilisés à l'heure actuelle, la concentration en substances urémiques à l'extérieur des membranes est maintenue à une valeur faible par dilution dans un grand volume d'eau appelé dialysat. On utilise un volume d'eau de 120 à 200 l par traitement de dialyse. L'eau est préparée dans un bain, ou continuellement, et doit être traitée pour enlever les oligo-éléments, mélange à un concentré d'électrolytes et de glucose et chauffée à la température du sang. Les électrolytes qui doivent être ajoutés au dialysat pour empêcher une élimination excessive sont Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Na^+ , HCO_3^- (sous forme d'acétate) et Cl^- . Le calcium doit être à une concentration telle qu'elle provoque l'addition de calcium dans le sang du patient, car la teneur totale en

calcium de l'organisme de patients atteints d'insuffisance rénale est souvent faible et la stimulation de l'hormone parathyroïde par une faible teneur en calcium est nuisible à la santé du patient.

En plus d'un grand volume d'eau, les reins artificiels nécessitent à l'heure actuelle une vitesse rapide de l'eau près des membranes pour maintenir à une valeur faible la concentration en substances urémiques. Cela est effectué par un recyclage de l'eau à un débit rapide, 10 l/min, à travers les membranes dans un dialyseur à bobines. Dans un dialyseur à plaques ou à fibres creuses, on peut utiliser un débit de dialysat plus lent, car le dialysat est confiné à une chambre étroite proche des membranes; cela donne également une vitesse de l'eau rapide près des membranes. L'enlèvement de l'eau du sang exige que la pression soit plus grande du côté sang des membranes que du côté dialysat des membranes; une pression positive de 100-300 mm de mercure est créée dans les dialyseurs à bobines, et une pression négative est créée du côté dialysat des dialyseurs à plaques ou à fibres creuses.

Les reins artificiels habituels doivent donc comprendre un accès permettant l'utilisation d'un volume important d'eau, un mécanisme destiné à ajouter à l'eau des substances vitales, une pompe à sang, une pompe de dialyse, un ensemble de membranes, un appareil de chauffage de l'eau, et souvent une pompe de recyclage de l'eau près des membranes. En outre, on utilise un appareil permettant de contrôler la pression du sang et du dialysat, la température du dialysat et la concentration en électrolytes (vitaux) dans le dialysat. Un équipement de traitement de l'eau est nécessaire pour enlever les matériaux toxiques du volume important d'eau. L'équipement total est complexe, coûteux et ne peut pas être déplacé. Divers reins artificiels sont représentés à titre d'exemples dans les brevets des USA Nos 3352422, 3362540, 3570672, 3682817, 3864248, et dans le brevet français publié sous le N° 2263017.

Une autre solution pour l'hémodialyse consiste à régénérer le liquide de dialyse pour le réutiliser. Dans un système, mis au point en utilisant cette solution, le liquide de dialyse est enlevé d'un bain près des membranes, forcé dans une colonne de composés adsorbants pour enlever les substances urémiques et renvoyé au bain de dialysat. Les composés adsorbants sont ceux qui ont été utilisés depuis des dizaines d'années pour enlever les substances urémiques.

a) Le charbon, décrit d'abord par Yatzidis en 1964 comme ayant des propriétés d'adsorption de la plupart des substances urémiques (créatinine et molécules moyennes).

b) L'uréase, connue depuis de nombreuses années comme étant l'enzyme principale de la dégradation de l'urée dans les plantes, les bactéries et les animaux. Elle coupe l'urée en NH_4^+ et CO_3^{2-} .

c) Le phosphate de zirconium, un échangeur de cations classique qui a une affinité élevée pour les cations divalents et une affinité inférieure pour les cations monovalents, comme décrit par Maeck en 1963. Le phosphate de zirconium est, dans au moins un système de la technique antérieure, un gel et est chargé avec 90% de H^+ et 10% de Na^+ .

d) L'oxyde de zirconium, une résine échangeuse d'anions permettant d'enlever les ions phosphates et fluorures.

Dans le système tel que mis au point à l'heure actuelle, ces matériaux sont disposés en couches successives dans une colonne qui pèse environ 5,5 kg et qui a une capacité maximale d'enlèvement de l'urée d'environ 30 g.

Idéalement, l'utilisation de la régénération du dialysat devrait donner un système de dialyse plus simple et plus mobile. Cependant, les systèmes mis au point à l'heure actuelle sont en fait plus complexes et pas facilement transportables, car ils pèsent environ 20 kg. En plus, plusieurs problèmes accompagnent son utilisation:

a) L'utilisation de couches successives de composés adsorbants ne permet pas les interactions favorables de certains éléments. L'uréase, par exemple, est inhibée par les produits qu'elle forme, NH_4^+ et CO_3^{2-} . Le phosphate de zirconium qui adsorbe NH_4^+ et tamponne CO_3^{2-} n'est pas présent dans la couche d'uréase. Par suite, de grandes quantités d'uréase sont nécessaires pour surmonter l'inhibition.

b) Les composés adsorbants doivent être calibrés très soigneusement pour empêcher le tassement de la colonne dû à l'écoulement du dialysat. Néanmoins, à des débits supérieurs à 300 ml/min, le tassement se produit et la résistance à travers la colonne augmente. Ainsi, le débit de dialysat régénéré est inférieur à celui du dialysat dans d'autres reins artificiels (600 ml/min).

c) Le phosphate de zirconium, qui est un gel, se décompose pendant l'échange de cations, et du phosphate et du zirconium sont libérés. L'oxyde de zirconium sert en partie à enlever l'excès de phosphate.

d) H^+ et Na^+ sont libérés du phosphate de zirconium lors de l'échange avec NH_4^+ . La quantité de H^+ et de Na^+ sur le phosphate de zirconium doit dépasser la quantité de NH_4^+ attendue produite par l'uréase, pour que la réaction de l'uréase puisse être complète. Donc, le pH initial entourant le phosphate de zirconium doit être faible, c'est-à-dire 6,1, et des ions H^+ sont ajoutés au dialysat. Cette addition de H^+ est supérieure à la quantité de HCO_3^- engendrée par la réaction de l'uréase. H^+ est toxique dans les insuffisances rénales ainsi que Na^+ .

e) L'addition de H^+ au dialysat doit être contrebalancée par introduction d'acétate, et en chargeant l'oxyde de zirconium avec de l'acétate.

f) L'addition de Na^+ au dialysat doit être équilibrée en diluant le dialysat, avec une concentration initiale en Na^+ inférieure à celle du sang. Environ 5 l sont nécessaires, préparés avec des électrolytes vitaux.

g) Le phosphate de zirconium, comme la plupart des échangeurs de cations, a une affinité supérieure pour les cations ayant une densité de charge supérieure, comme Ca^{++} et Mg^{++} , que pour les cations monovalents comme NH_4^+ . K^+ est préféré à Na^+ . Le chargement du phosphate de zirconium par Ca^{++} ne permet pas l'enlèvement de NH_4^+ .

h) L'élimination excessive de Ca^{++} , Mg^{++} et K^+ doit être équilibrée par introduction de ces cations, avec l'acétate, dans le dialysat.

i) L'utilisation d'environ 5 l de dialysat nécessite qu'un appareil de chauffage soit encore présent dans le système.

j) Comme la régénération se fait à une certaine distance des membranes, le transfert adéquat de substances à travers les membranes nécessite une vitesse rapide de l'eau près des membranes comme dans l'équipement de dialyse classique.

En raison des problèmes précédents, les systèmes de ce type mis au point à l'heure actuelle ont tendance à être complexes (dans certains cas, plus complexes que dans les opérations classiques d'hémodialyse) et l'appareil est relativement important.

Un autre échangeur de cations que l'on a suggéré pour la régénération du liquide de dialyse décrit l'utilisation possible de zéolites pour l'enlèvement de l'ammonium, le charbon effectuant la même fonction que dans le système décrit précédemment. Ce système comprend:

a) Un système de recyclage avec une zéolite comme agent d'adsorption de NH_4^+ , avec les avantages d'une sélectivité NH_4^+ / Na^+ élevée et une capacité d'échange d'environ 2 mEq/g (légèrement plus qu'avec le phosphate de zirconium).

b) Un système d'adsorption de NH_4^+ , particulièrement mis au point avec la phillipsite.

c) Une seconde zéolite pour maîtriser le pH ou échanger H^+ pour Na^+ , l'ion Na^+ étant ajouté par la première zéolite lors de l'échange avec NH_4^+ .

d) De l'uréase pour couper l'urée en NH_4^+ et CO_3^- .

Les zéolites sont des silicates d'aluminium, avec une structure alternée aluminium/oxygène/silicium/oxygène. Ce sont des matières cristallisées, en général, et elles ne se décomposent pas facilement. Les sites aluminium retiennent les charges positives et les sites silicium retiennent les charges négatives. L'échange de cations se fait sur le site silicium et, en raison de la structure cristalline, des restrictions stériques limitent la dimension et la forme des cations qui s'échangent. Les zéolites sont parmi les quelques matériaux échan-

geurs d'ions qui peuvent sélectionner les cations monovalents vis-à-vis des cations divalents. Les sélectivités de ces matériaux sont telles que les taux en calcium et magnésium du liquide de dialyse peuvent rester inchangés pendant l'élimination de NH_4^+ .

5 Dans le brevet allemand N° 2512212, il est suggéré que l'échange de NH_4^+ soit effectué sur une zéolite chargée en Na^+ . Diverses zéolites naturelles sont suggérées pour cet échange, en particulier la clinoptilolite et la phillipsite. Les sélectivités et les rôles des zéolites sont décrits de façon approfondie par Donald Breck dans «Zeolites: molecular Sieves», livre publié en 1972.

Il existe cependant plusieurs problèmes en ce qui concerne l'utilisation de zéolites dans de tels systèmes:

a) Quand le système utilise une colonne pour régénérer le liquide de dialyse, il se présente des problèmes de tassement, de débit 15 maximal de liquide et de séparation des composants ayant des interactions désirables comme l'uréase et les échangeurs de cations.

b) Quand une seconde zéolite est nécessaire pour enlever l'excès de Na^+ formé par échange de NH_4^+ sur la première zéolite, cette zéolite doit échanger H^+ à la place de Na^+ . La quantité de H^+ sur cette zéolite doit dépasser la quantité totale de NH_4^+ que l'on s'attend à voir former pendant la décomposition de l'urée. Ainsi, la quantité d'ions H^+ doit dépasser la quantité d'ions CO_3^- , formés au cours de l'utilisation, et le pH entourant la zéolite chargée en H^+ doit être faible pendant toute la réaction. Si le pH initial est 6,4 par 25 exemple, H^+ serait ainsi renvoyé au patient et une réinfusion d'une base serait nécessaire.

c) L'utilisation d'une seconde zéolite augmente le poids de zéolite nécessaire. Dans l'exemple décrit précédemment, 1000 g de zéolite chargée en Na^+ sont associés à 800 g de zéolite chargée de H^+ .

30 d) Quand le système tel que décrit fonctionne de façon à maintenir une concentration constante de calcium dans le dialysat, du calcium n'est pas introduit dans le patient alors qu'une telle introduction de calcium dans un patient est désirable.

e) Il n'est rien prévu par la suite pour enlever le phosphate.

35 f) Un système permettant d'obtenir une vitesse rapide du dialysat près des membranes d'un dialyseur est nécessaire, car les zéolites et les autres adsorbants sont utilisés à une certaine distance des membranes.

On a donc besoin d'une composition et d'un procédé de dialyse 40 qui permettraient de surmonter la totalité, ou au moins la majeure partie des problèmes précédents.

Cette invention fournit une nouvelle composition de dialyse (ce qui signifie ici une composition où la dialyse se produit à travers une membrane appropriée en raison de la présence de la composition)

45 pour enlever par adsorption les substances urémiques (c'est-à-dire les substances toxiques qui s'accumulent lors d'une insuffisance rénale), caractérisée en ce qu'elle comprend un échangeur de cations en suspension dans un agent de mise en suspension. La composition de cette invention, quand elle est placée près d'un côté des membranes 50 d'un rein artificiel, enlève les substances urémiques dans le sang de l'autre côté desdites membranes sans qu'il soit nécessaire d'utiliser un bain d'eau, un système de dosage ou une colonne de régénération, comme on les utilise à l'heure actuelle dans les reins artificiels connus.

En outre, le remplacement approprié des ions est fourni au patient, 55 en particulier en utilisant une composition qui comprend, comme échangeur de cations, une zéolite chargée en calcium, en suspension dans un agent de mise en suspension.

De manière habituelle, la composition de dialyse destinée à l'adsorption de substances urémiques dans un rein artificiel com-

60 prend en outre un agent adsorbant en surface pouvant adsorber les substances urémiques et une enzyme servant de catalyseur pour la dégradation de l'urée. Une telle composition rend possible l'hémodialyse sans utiliser de bain d'eau, de système de dosage, de colonne de régénération ou de réinfusion d'électrolytes. Un tel matériau rend 65 possible un rein artificiel plus petit et plus compact.

Pour sa mise en œuvre, on peut exposer ladite composition de dialyse au sang, de sorte que ledit mélange adsorbe les substances urémiques du sang pour l'épurer.

Les dessins annexés illustrent un mode d'utilisation de la composition selon l'invention pour l'application pratique de principes de l'invention, et dans lesquels:

la fig. 1 est une vue en coupe d'un rein artificiel utilisable avec la composition de dialyse de cette invention, et

les fig. 2 à 5 sont des graphiques illustrant l'invention.

Considérons maintenant les dessins; un rein artificiel 7 est représenté sur la vue en coupe de la fig. 1. Comme représenté, un tel rein comprend normalement une série de membranes 9 semi-perméables qui sont placées de sorte que la composition de dialyse 11 se trouve sur un côté de la membrane, et que le sang 13 se trouve sur l'autre côté de la membrane. Des entrées appropriées 15 et 17 peuvent être prévues respectivement pour la composition de dialyse et le sang. Dans un système à circulation, des orifices de sortie appropriés (non représentés) seraient par ailleurs prévus, comme le sait l'homme de l'art. Les membranes, qui pourraient également avoir la forme de fibres creuses, par exemple, plutôt que celle représentée, peuvent être fixées entre des pinces 19 et 20 ou fixées de toute autre façon. Les reins artificiels sont bien connus, et de tels dispositifs sont représentés, à titre d'exemple, dans les brevets auxquels on a fait référence ci-dessus. Un tel appareil a donc été représenté ici pour permettre de mieux expliquer l'invention.

Un rein artificiel ayant une seule entrée et sortie de sang est décrit et revendiqué dans la demande de brevet aux USA N° 731826 (12.10.1976). La présente invention est également utilisable dans un tel dispositif.

L'élimination effective des substances urémiques à travers des membranes semi-perméables 9 peut être effectuée en plaçant une suspension de composés adsorbants sur le côté dialysat des membranes. Les composés adsorbants à cet endroit remplacent le liquide de dialyse qui circule généralement à une vitesse élevée près des membranes, et remplacent également la colonne utilisée pour la régénération du fluide de dialyse. Le transfert de masse est très efficace, car la distance de diffusion pour les substances urémiques du côté dialysat de la membrane est très faible.

Les substances suivantes ont des avantages distincts pour l'utilisation dans une telle suspension d'adsorbants:

- a) le charbon ou un autre agent d'adsorption de surface,
- b) l'uréase en solution ou en suspension,
- c) des échangeurs de cations soit naturels, soit synthétiques, chargés en calcium agent de mise en suspension comme la méthylcellulose, l'hydroxyéthylamidon ou le dextranne.

Ce simple mélange d'adsorbants peut adsorber toutes les substances urémiques et, en outre, renvoyer un flux d'ions, bénéfiques au patient, calcium et HCO_3^- . La suspension doit seulement se déplacer suffisamment rapidement pour empêcher la saturation en composants près de la surface de la membrane. Ce mouvement peut être produit en raison du mouvement de la membrane dans certains types de dialyseurs, ou par une petite pompe d'agitation 22 dans d'autres types de dialyseurs (par exemple la pompe représentée en pointillé sur la fig. 1). Dans une configuration utilisant des fibres creuses (non représentée) avec tous les composants adsorbants près d'une surface de Cellophane, il peut être possible d'effectuer la dialyse sans aucun mouvement de la suspension d'adsorbants.

Bien que les zéolites que l'on a essayées ici soient des zéolites synthétiques (Linde F-80 et W-85), la phillipsite et la clinoptilolite, on aurait pu utiliser un grand nombre d'autres zéolites. En outre, on pourrait utiliser un gel de phosphate de zirconium, car il peut être mis en suspension dans l'eau après broyage dans un broyeur à boulets. D'autres catalyseurs sont possibles en dehors de l'uréase pour la réaction de l'urée. Le charbon pourrait être remplacé dans la suspension par d'autres matériaux d'adsorption de surface, comme une résine échangeuse d'ions, par exemple Amberlite. On pourrait ajouter deux ou plusieurs échangeurs de cations et l'on pourrait également utiliser l'un de plusieurs agents de mise en suspension.

Le fait de placer une suspension de composés adsorbants près des membranes de dialyse permet d'éliminer plusieurs composantes des dialyseurs classiques, comme l'exigence d'une grande quantité d'eau,

le mélange d'ions et de glucose avec l'eau, le traitement de l'eau, les systèmes de chauffage de l'eau et la vitesse élevée de l'eau près des membranes (produite par des canaux d'écoulement étroits ou des pompes de recyclage à débit élevé). En outre, la suspension des adsorbants présente des avantages par rapport à l'utilisation des adsorbants dans une colonne; et les exigences de place pour la colonne sont évitées et, évidemment, les pompes et les raccords d'eau allant des membranes de dialyse à la colonne ne sont pas nécessaires. En outre, seul un mélange l'est des composés adsorbants est nécessaire pour empêcher la saturation en composés près des membranes.

Quand les composés adsorbants sont séparés en couches, comme dans une colonne, les interactions désirables entre les composants ne sont pas possibles. Par exemple, l'uréase est inhibée par ses produits NH_4^+ et CO_3^- (par création de HN_3 et d'un pH élevé). NH_4^+ est lié par les matériaux échangeurs de cations. Dans une suspension d'uréase et d'échangeurs de cations, le cours de la réaction de l'uréase se poursuit jusqu'à ce que l'échangeur de cations soit saturé de NH_4^+ . Dans une colonne où existe une séparation partielle de l'uréase et des échangeurs de cations, il y a une inhibition partielle de l'uréase.

Quand les composés adsorbants sont placés près des membranes de dialyse, comme dans cette invention, la distance nécessaire pour la diffusion des substances urémiques est donc faible avant leur enlèvement de la solution. Un excellent transfert de masse se produit à travers les membranes, car les substances urémiques sont maintenues à une faible concentration dans le compartiment de dialyse. Ainsi, une suspension de composés adsorbants telle qu'utilisée dans cette invention a une bonne efficacité, même avec un débit lent de la suspension, et son efficacité à un débit lent est meilleure que celle de l'eau à une vitesse d'écoulement élevée.

La fig. 2 indique la progression de l'enlèvement d'une substance urémique, la créatinine, en fonction du temps, à travers des membranes de cellulose. L'axe vertical indique le rapport de la concentration en créatinine dans le fluide quittant le compartiment à membranes à la concentration dans le flux entrant. Cet ensemble de membranes utilise un flux de liquide entrant et sortant, et donc la durée de séjour de la solution de créatinine dans l'ensemble de membranes est exprimé en durées de cycle. On voit qu'un enlèvement beaucoup plus efficace de la créatinine se produit quand les membranes sont entourées d'une bouillie ou suspension de composés adsorbants que lorsque les membranes sont entourées d'eau. Même si l'écoulement de l'eau est très élevé dans cet ensemble de membranes de dialyse, l'efficacité de l'enlèvement de la créatinine (coefficients de transfert de masse) n'atteint pas celui obtenu quand on utilise la suspension.

Quand les composants adsorbants sont placés dans une colonne, il se produit une augmentation de la résistance quand les débits augmentent. Ce phénomène est appelé tassement. Ce tassement s'accompagne de la création de canaux préférentiels ou de la création de trajets d'écoulement qui évitent la majeure partie des composés adsorbants. Par suite, la capacité des colonnes est rarement égale à celle des composants adsorbants en suspension. En fait, la capacité maximale des composés adsorbants est habituellement mesurée en suspension. L'utilisation d'une suspension d'adsorbants évite ce problème.

La sélectivité des zéolites pour l'ammonium est nettement plus élevée que pour la plupart des autres échangeurs de cations. En outre, la quantité totale (maximale) de cations échangeables est plus grande pour les zéolites que pour la plupart des échangeurs [7 mEq/g pour une zéolite synthétique (Linde F-80) selon les données techniques de Union Carbide, pour 2,0 mEq/g pour le phosphate de zirconium, selon les données de CCI]. Par suite, l'enlèvement de l'ammonium par les zéolites est meilleur pour chaque concentration en ammonium dans la liqueur surnageante. La fig. 3 indique la quantité d'ammonium liée sur divers échangeurs de cations, pendant le titrage d'une suspension de ces échangeurs avec NH_4Cl . La quantité d'ammonium liée est déterminée en soustrayant la teneur en ammonium de la liqueur surnageante de la quantité ajoutée à la

suspension. L'axe horizontal donne la concentration en ammonium de la liqueur à l'équilibre. Tous les échangeurs sont chargés avec du Na^+ , à l'exception du phosphate de zirconium qui est chargé avec $\text{H}^+ - \text{Na}^+$. Comme il est indiqué, les zéolites synthétiques (Linde F-80 et W-85) fixent environ deux fois la quantité de NH_4^+ , à une concentration faible de NH_4^+ , que fixent le phosphate de zirconium ou la phillipsite. La zéolite fixe environ quatre fois la quantité de NH_4^+ que fixe la clinoptilolite, pour chaque concentration en NH_4^+ .

Le réseau cristallin des échangeurs de cations de type zéolite tend à exclure les ions ayant certaines dimensions et certaines densités de charge. Par suite, les matériaux de type zéolite sont parmi les quelques échangeurs de cations qui ont une sélectivité plus grande pour l'ammonium que pour les cations divalents comme le calcium. Cette propriété permet de charger les zéolites en calcium et de les changer ensuite avec de l'ammonium. Cet échange a été utilisé depuis des dizaines d'années dans l'épuration de l'eau dans le traitement des eaux usées. La fig. 4 indique la fixation de l'ammonium sur des zéolites synthétiques (Linde F-80 et W-85) après chargement en calcium de ces matériaux (50% de calcium, 50% de sodium). On titre les zéolites avec le chlorure d'aluminium et le carbonate d'ammonium. La quantité d'ammonium liée est calculée en soustrayant la teneur en ammonium de la liqueur surnageante de la quantité ajoutée à la suspension. La concentration en ammonium de la liqueur surnageante est donnée, à l'équilibre, sur l'axe horizontal. La courbe inférieure indique le titrage des zéolites par NH_4Cl . Une comparaison avec une courbe similaire de la fig. 3 indique que la fixation de l'ammonium est seulement légèrement diminuée par le chargement en calcium des zéolites par rapport au chargement en sodium des zéolites. Au contraire, le chargement du phosphate de zirconium par le calcium ne permet pratiquement pas d'échange entre l'ammonium et le calcium en raison de la sélectivité élevée du phosphate de zirconium pour le calcium.

La fig. 4 indique également le titrage des zéolites synthétiques par le carbonate d'ammonium. Comme indiqué, la fixation de l'ammonium au pH supérieur dû au carbonate d'ammonium est nettement plus grande que la fixation au pH inférieur pendant le titrage au chlorure d'ammonium. Comme le produit de la réaction de l'uréase est le carbonate d'ammonium, le titrage de la zéolite par le carbonate d'ammonium permet de prédire la fixation d'ammonium en présence d'urée et d'uréase.

Comme les zéolites ont des électivités qui leur permettent de remplacer le calcium par l'ammonium, et en raison de la fixation optimale à des pH élevés, les zéolites chargées en calcium enlèvent bien l'azote pendant la réaction de l'uréase. La fig. 5 décrit la fixation de l'ammonium sur les zéolites chargées en calcium après addition d'urée à la liqueur surnageante. Le chargement est effectué en mettant la zéolite en suspension deux fois dans une solution 0,4M de CaCl_2 , en centrifugeant deux fois et en mettant à nouveau en suspension dans l'eau. L'uréase est présente à une faible concentration, 0,5 g soit 200 unités Sumner pour 100 ml, et on laisse 30 min pour que la réaction soit complète. Les résultats indiquent que la fixation de l'ammonium est à peu près la même que pour le titrage des zéolites avec le carbonate d'ammonium; à une concentration de 2 mEq d'ammonium (provenant de l'urée) pour 100 ml dans la liqueur surnageante, 1,4 mEq d'ammonium est lié par gramme de zéolites synthétiques (Linde F-80 et W-85) chargées en calcium. La concentration de la liqueur surnageante en urée est exprimée en ammonium (2 ions ammonium créés par molécule d'urée).

Il est important évidemment d'enlever l'urée à une vitesse qui dépasse le transfert d'urée à travers les membranes de dialyse. Ainsi, la fixation de l'ammonium à l'équilibre sur la zéolite n'est pas aussi importante que la rapidité de fixation pendant la réaction de l'uréase. En présence de 10 g d'échangeurs de cations pour 100 ml, l'uréase opère à une vitesse maximale équivalant aux unités Sumner déterminées par le fabricant. Un excès d'uréase (5 g/100 ml) permet une fixation de l'urée similaire à la fixation à l'équilibre (fig. 5) en 2 min.

La masse volumique des zéolites est nettement inférieure à celle du phosphate de zirconium (densité de 2,5). Cela permet une plus

grande facilité de mise en suspension, ce qui est important pour maintenir les composés adsorbants près de la surface des membranes. Dans une solution à 0,5% de méthylcellulose d'une viscosité de 1500 cPo, toutes les zéolites testées sont restées en suspension indéfiniment (zéolites synthétiques Linde F-80 et W-85, phillipsite et clinoptilolite). Cette suspension de zéolites persiste également après addition de charbon et d'uréase. Un gel de phosphate de zirconium (CCI Life Systems) reste en suspension seulement 10 min à cette concentration de méthylcellulose.

La suspension prolongée des particules de composés adsorbants permet à ces composés d'être maintenus près des membranes de dialyse sans un débit rapide de la suspension. Un débit lent de la suspension est suffisant pour empêcher les composés adsorbants à la surface de la membrane d'être saturés. Dans le dispositif représenté dans la référence mentionnée plus haut, le mouvement des membranes, dû au changement de volume du compartiment à sang, est suffisant pour mélanger la suspension de composés adsorbants et pour empêcher la saturation. Dans d'autres dialyseurs, le débit de la suspension doit déplacer le volume total de la suspension dans l'ensemble à membranes seulement de deux à trois fois pendant chaque traitement.

La nature cristalline des zéolites donne une stabilité plus grande que celle des matériaux de type gel. Le phosphate de zirconium, un gel, se dissout à un degré faible pendant l'échange des cations. Le phosphate résultant est lié par l'oxyde de zirconium dans une colonne du système de la technique antérieure. Les zéolites ne se dissolvent pas pendant les réactions d'échange.

Les fig. 2 à 4 indiquent que les zéolites chargées de calcium peuvent effectivement enlever l'ammonium pendant la réaction de l'uréase. Cependant, les zéolites chargées en sodium, comme représenté sur la fig. 3, sembleraient fonctionner également bien. Certains avantages résultent cependant de l'utilisation de zéolites chargées en calcium dans la suspension. Ces avantages font que l'utilisation de cette charge de calcium particulière est très indiquée.

1. Du calcium est libéré pendant l'échange de l'ammonium et une partie de ce calcium retourne au patient par l'intermédiaire des membranes de dialyse. Ce calcium est bénéfique au patient, car il réalimente les réserves de l'organisme en calcium et diminue le taux de l'hormone parathyroïde, généralement élevé chez les patients dialysés. Le calcium est l'un des quelques cations non toxiques dans une insuffisance rénale. Le sodium, l'hydrogène, le potassium et le magnésium sont tous potentiellement toxiques.

2. CO_3^- est créé pendant la réaction de l'uréase. Cela n'est pas contré par les ions H^+ de l'échangeur de cations (comme avec le phosphate de zirconium ou la zéolite chargée de $\text{H}^+ - \text{Na}^+$). Donc, une partie de ces ions CO_3^- peut retourner au patient. Comme les patients souffrant d'insuffisance rénale sont acidosiques, ce CO_3^- est bénéfique pour eux. Par exemple, CO_3^- provoque l'enlèvement de H^+ des os, et permet un plus grand dépôt de calcium. L'hormone parathyroïde est également diminuée si l'acidose est corrigée.

3. Ni le calcium ni CO_3^- ne sont renvoyés au patient en grand excès ou en quantités égales à la quantité d'urée enlevée. Cela est dû au fait que la précipitation de carbonate de calcium sur le côté dialyse de la membrane empêche le passage à travers les membranes de dialyse dans le système sanguin du patient. Pendant des essais *in vitro* de la réaction de l'uréase en présence de zéolites chargées en calcium, la teneur en calcium de la liqueur surnageante diminue en fait. Par exemple, la fixation de 2 mEq/g d'ammonium pendant cette réaction est associée à une baisse du calcium dans la liqueur surnageante de 27 mmol/l à 1 mmol/l. Cela peut être expliqué par la précipitation du bicarbonate de calcium. La quantité de bicarbonate renvoyée au patient est également diminuée par cette précipitation. Si un patient produit 18 g d'urée/d, il faut enlever 18 g ou 300 mmol. Cela est équivalent à 600 mEq d'ammonium formé pendant la dégradation par l'uréase. Le renvoi de 600 mEq de calcium ou de 600 mEq de CO_3^- au patient serait excessif. Donc, il est heureux que la précipitation du calcium et de l'ion bicarbonate limite le renvoi de ces substances à travers la membrane de dialyse.

4. Les ions calcium et phosphate précipitent également du côté dialyse de la membrane. Comme le phosphate doit être enlevé pendant la dialyse, cette précipitation est intéressante, car elle entraîne une diminution des taux de phosphate dans le sang. Un agent de fixation spécifique des phosphates, comme l'oxyde de zirconium par exemple, n'est pas nécessaire. Une récente expérience avec un chien urémique indique que l'enlèvement du phosphate dans un ensemble de membranes est tel que la concentration sanguine tombe de 50% entre le sang entrant et le sang sortant. C'est approximativement la même chute en concentration que pour la créatinine, l'urée et le potassium.

5. Le chargement en sodium des zéolites ou le chargement en hydrogène entraîne le renvoi au patient de sodium ou d'hydrogène qui sont tous deux des substances toxiques dans l'insuffisance rénale. La réinfusion de base et 5 l de dialysat sont nécessaires dans certains systèmes de la technique antérieure. La réinfusion d'une base est nécessaire pour empêcher ce renvoi de H^+ et 5 l de liquide ayant une faible concentration en sodium sont nécessaires pour diluer le sodium libéré. L'utilisation de zéolites chargées en calcium élimine la nécessité de la réinfusion de base ou de grand volume de dialysat.

6. Un seul matériau d'échange est nécessaire par rapport aux deux nécessaires dans d'autres systèmes de la technique antérieure. Le poids et le volume des adsorbants sont donc diminués. La zéolite préférée est chargée avec 30-80% de calcium, 20-50% de sodium et 0-20% de potassium, en moles.

En résumé, le fait de placer une suspension d'adsorbants près des membranes d'un rein artificiel présente l'avantage de rendre l'équipement de dialyse plus simple et d'augmenter le transfert de masse à travers les membranes. Les matériaux zéolitiques conviennent bien à l'adsorption de l'ammonium, produit par la réaction de l'uréase avec du bicarbonate. Le chargement de ces matériaux zéolitiques avec du calcium donne des flux bénéfiques de calcium et de carbonate vers le patient. La présence de calcium limite également le renvoi de phosphate au patient. Les entrées de calcium et de carbonate chez le patient sont inférieures à la sortie de l'urée du patient. Cela est dû à la précipitation de phosphate de calcium et de carbonate de calcium dans la chambre de dialyse. Une surcharge en sodium et hydrogène du patient est évitée, problème qui existait avec d'autres systèmes de régénération.

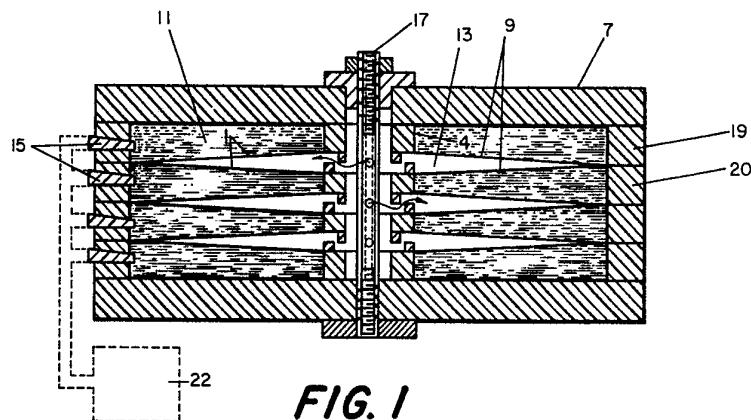


FIG. 1

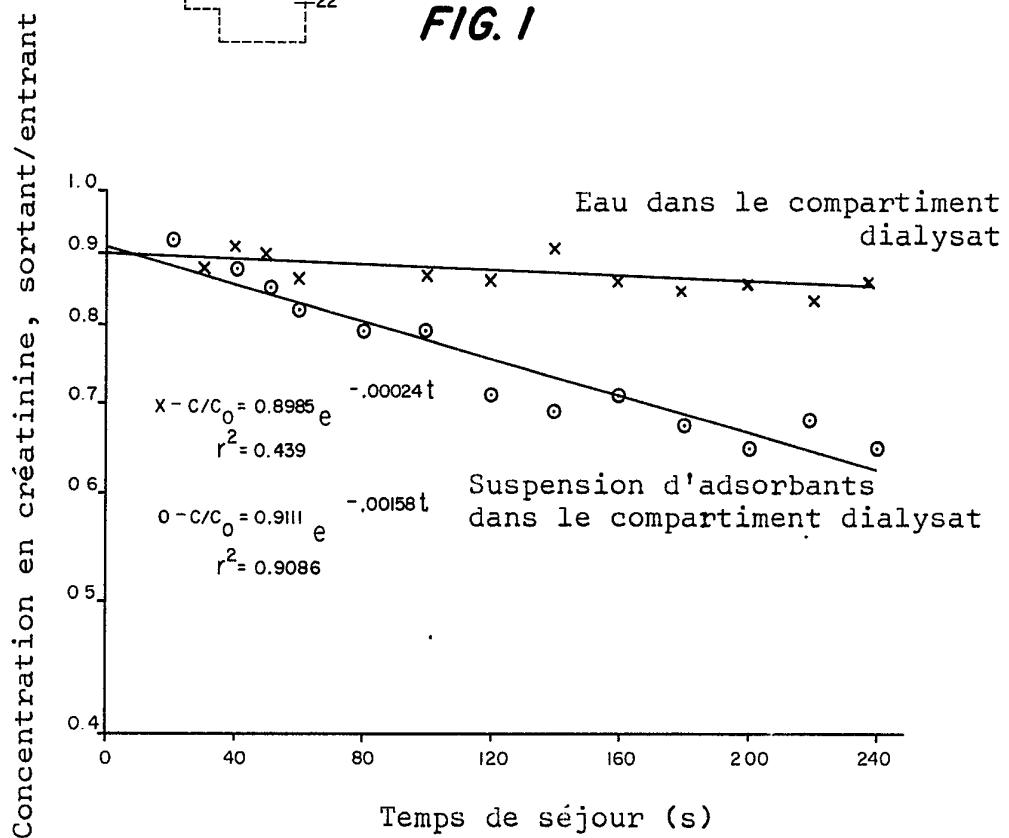


FIG. 2

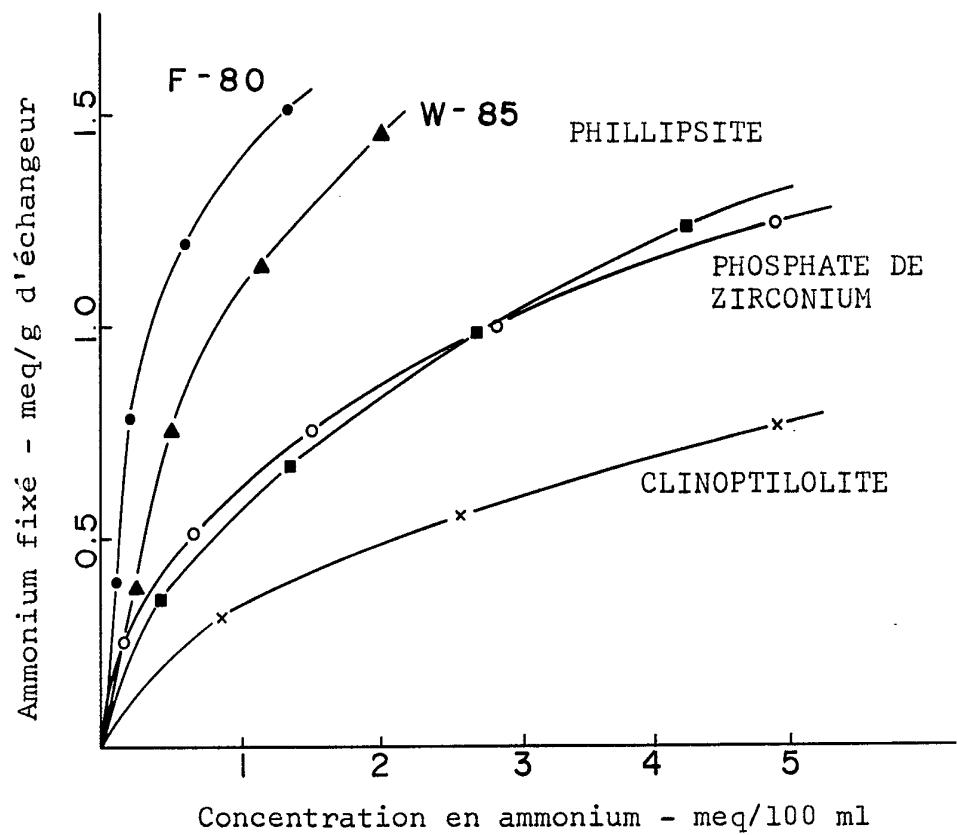


FIG. 3

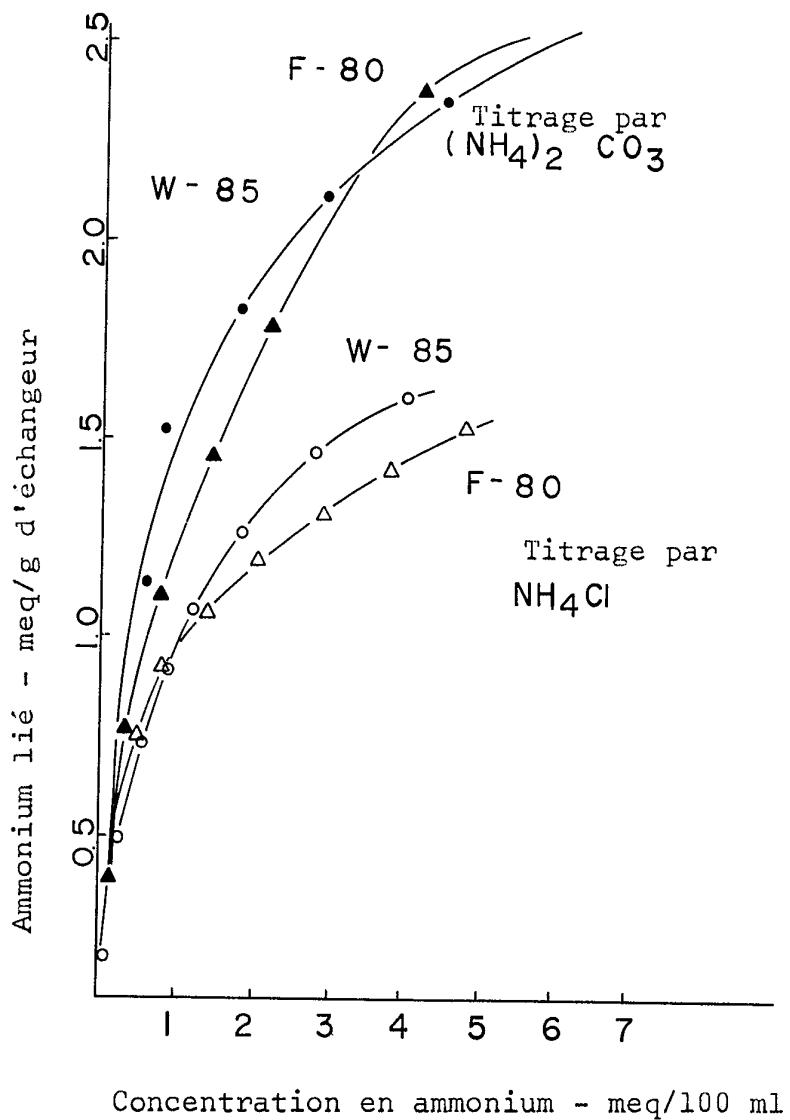


FIG. 4

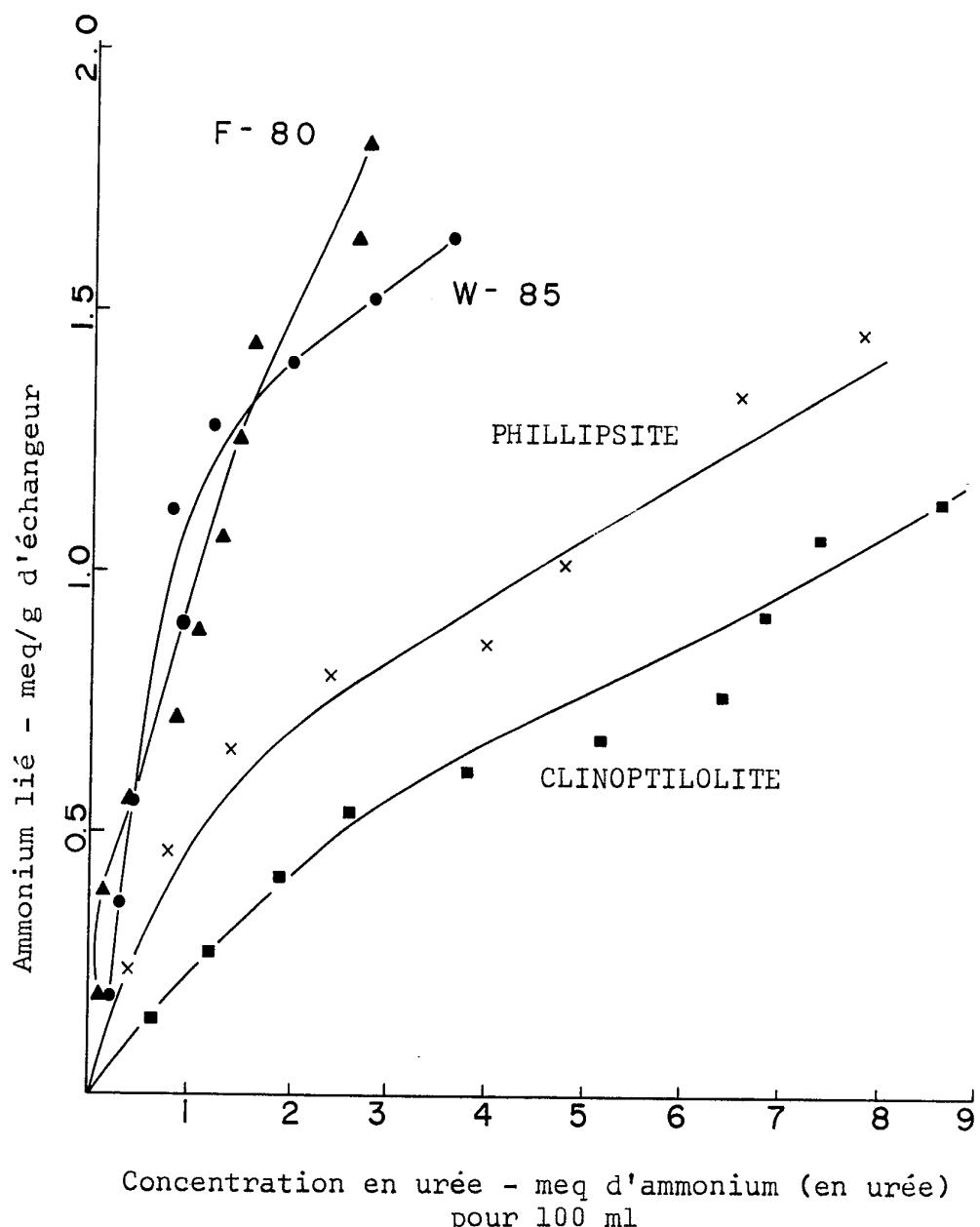


FIG. 5