

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 959 288**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16	(2006.01) B01D 61/02	(2006.01)
A61M 1/34	(2006.01) B01D 61/58	(2006.01)
C02F 1/44	(2013.01) B01D 61/28	(2006.01)
C02F 9/00	(2013.01) B01D 61/12	(2006.01)
B01D 61/48	(2006.01) B01D 61/14	(2006.01)
B01D 61/24	(2006.01) B01D 61/54	(2006.01)
B01D 61/44	(2006.01)	
B01D 61/32	(2006.01)	
B01D 61/50	(2006.01)	
C02F 1/469	(2013.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2018** **PCT/US2018/000004**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2019** **WO19067007**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2018** **E 18705742 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2023** **EP 3687670**

54 Título: **Dispositivo de riñón artificial sin dializado**

30 Prioridad:

27.09.2017 US 201715732169

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.02.2024

73 Titular/es:

US KIDNEY RESEARCH CORPORATION (100.0%)
2306 Thistle Down Drive
Roseville CA 95661, US

72 Inventor/es:

HESTEKIN, JAMIE, ALLEN;
HESTEKIN, CHRISTA, NOEL;
MORRISON, GRACE ANN, C. y
PARACHA, SADIA, ALI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 959 288 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

Dispositivo de riñón artificial sin dializado

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

Esta invención se refiere en general a un dispositivo para eliminar iones de una corriente de fluido, y más particularmente a un dispositivo para el tratamiento de la sangre. Más particularmente, se refiere a un dispositivo de separación y un método para la eliminación de ciertos iones y moléculas orgánicas de la sangre, así como un dispositivo multicomponente para efectuar dicha eliminación. Incluso más particularmente, se refiere a una unidad de electrodesionización especializada capaz de eliminar selectivamente iones del torrente sanguíneo. En otro particular, se refiere a un dispositivo portátil, que se puede usar o implantar parcial o totalmente para el tratamiento de la sangre humana que incorpora la unidad de electrodesionización especializada de la invención, cuyo dispositivo puede usarse junto con o en lugar de un riñón humano para eliminar toxinas sin el uso de un dializado.

Descripción de la técnica relacionada

Los riñones son responsables de una serie de funciones claves necesarias para mantener a una persona viva. En general, los riñones mantienen tanto el contenido como la concentración en sangre de agua, varios iones y diferentes compuestos orgánicos constante día a día a pesar de los constantes cambios en la ingesta dietética de estas sustancias. Los riñones consiguen esto regulando la cantidad de agua, iones y compuestos orgánicos que excretan para igualar los cambios en la cantidad de agua, iones y compuestos orgánicos absorbidos por el tracto gastrointestinal de líquidos y alimentos sólidos en una dieta.

La expresión "función de los riñones" es un nombre inapropiado ya que el riñón tiene varias funciones diferentes. De manera específica, los riñones controlan la cantidad de agua y sal en nuestro cuerpo y, por lo tanto, la cantidad de fluido en los vasos sanguíneos. Esta función es un determinante importante de la presión arterial y, por lo tanto, los riñones desempeñan un papel clave en el control de la presión arterial. Los riñones también regulan la química de la sangre al controlar la concentración sanguínea de potasio, sodio, cloruro, bicarbonato, calcio, magnesio y fósforo. Los riñones son responsables de mantener el equilibrio de nitrógeno en todo el cuerpo excretando el nitrógeno de la dieta en forma de urea. Los riñones también producen dos hormonas importantes: eritropoyetina, que estimula la médula ósea para producir glóbulos rojos y la forma activa de la vitamina D, que mantiene la salud de los huesos.

La enfermedad renal crónica (ERC) y, en última instancia, la enfermedad renal en etapa terminal (ERET) se refieren a una pérdida global de la función renal. Los pacientes pasan por una serie de estadios de la ERC (I-V) que se refieren a un empeoramiento de la pérdida de la función global hasta que llegan a la ERET, momento en el que se requiere una terapia de reemplazo renal en forma de diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o trasplante de riñón.

Además de la pérdida de la función global en pacientes con ERC/ERET, otras enfermedades renales pueden afectar por separado a cada una de las funciones específicas del riñón. Por ejemplo, existen trastornos que afectan a la capacidad del riñón para excretar potasio; trastornos que afectan a la excreción renal de calcio; y trastornos que afectan a la excreción renal de agua. El tratamiento actual para estos trastornos suele ser farmacológico (si está disponible).

Hoy en día se utilizan diferentes enfoques para la eliminación de estos iones y moléculas orgánicas en situaciones graves y en pacientes que requieren terapia de reemplazo renal crónica. En un entorno ambulatorio para los pacientes con ERET, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal son modalidades utilizadas actualmente. Los trasplantes de riñón nativo son óptimos. Sin embargo, debido a la escasez nacional de donaciones de órganos en los Estados Unidos, actualmente hay aproximadamente 100.000 pacientes en lista de espera para un trasplante de riñón.

La hemodiálisis crónica requiere la colocación de una fístula o injerto AV y el uso de una solución de dializado que se infunde en un cartucho de hemodiálisis durante la diálisis. Los pacientes normalmente se someten a diálisis tres veces por semana durante 3-3,5 horas por sesión. La diálisis peritoneal crónica requiere la colocación de un catéter peritoneal permanente, y durante este procedimiento, se administra una solución de dializado y, a continuación, se drena repetidamente de la cavidad peritoneal durante un período de 10 horas.

Un inconveniente de las terapias de diálisis es que requieren la administración de soluciones de dializado, o bien en el cartucho de hemodiálisis (hemodiálisis) o en la cavidad peritoneal (diálisis peritoneal). En segundo lugar, no son terapias continuas sino terapias intermitentes que proporcionan aclaramiento intermitente de iones y moléculas orgánicas. En la hemodiálisis, pueden ocurrir cambios en la presión arterial y otros parámetros hemodinámicos debido a la naturaleza grave del tratamiento que se comprime a un período de tratamiento de 3 a 3,5 horas. Ni en la hemodiálisis ni en la diálisis peritoneal se pueden eliminar específicamente cada uno de los iones o moléculas orgánicas médicamente relevantes, ni con control de retroalimentación. En la hemodiálisis, se requieren agujas para acceder a la fístula o injerto para cada tratamiento, aumentando la posibilidad de una infección de la sangre. En la

diálisis peritoneal, existe el riesgo de peritonitis cuando el dializado se coloca en la cavidad peritoneal.

Se obtendrían numerosas ventajas sobre la hemodiálisis y la diálisis peritoneal si se pudiera proporcionar al paciente la opción de un riñón artificial. (1) Un riñón artificial permite una terapia continua que puede proporcionar un tratamiento de 24 horas y, por lo tanto, una mayor eliminación de iones y moléculas orgánicas. (2) No hay necesidad de una solución de dializado separada con el consiguiente costo para el sistema de asistencia sanitaria. (3) Hay menos posibilidad de infección (infección de la sangre o peritonitis) dada la conexión vascular constante (catéter de doble luz en la vena central o conexión A-V) que dará como resultado menos ingresos hospitalarios y terapia con antibióticos. (4) Con un riñón artificial, los iones y las moléculas orgánicas se pueden transportar específicamente con la retroalimentación del sensor en un enfoque de circuito cerrado para proporcionar la regulación de la velocidad de transporte en función del nivel en la sangre del paciente de cada sustancia que cambiará dinámicamente debido a la ingesta dietética, los cambios en la absorción GI y cualquier función renal residual. (5) Un riñón artificial contribuirá a disminuir el número de pacientes en la lista de espera para un trasplante de riñón nativo, dando como resultado menos morbilidad y mortalidad que normalmente ocurre antes de un trasplante. (6) Para aquellas personas que han fallado en uno o más trasplantes de riñón nativo, el riñón artificial ofrece a estos pacientes otra opción viable que les evitará tener que volver a una modalidad de diálisis. (7) El riñón artificial se puede utilizar cuando los pacientes alcanzan el estadio 4 o 5 de la ERC antes de haber iniciado la terapia dialítica, previniendo de este modo la consiguiente morbilidad y mortalidad que está asociada con las terapias de hemodiálisis y diálisis peritoneal.

Sería ideal tener un riñón artificial autónomo, lo suficientemente pequeño para ser portátil, que se pueda usar externamente en el cuerpo, o implantable. Dicho riñón artificial permitiría al paciente una mayor movilidad y flexibilidad y mejoraría significativamente su calidad de vida en comparación con la diálisis tradicional. Una consideración importante radica en el hecho de que el riñón no solo filtra la sangre, sino también transporta selectivamente agua, diferentes iones y compuestos orgánicos en la orina según las necesidades del cuerpo. Para que un riñón artificial tenga valor como reemplazo de la funcionalidad del riñón nativo, como mínimo debe ser: 1) portátil y preferentemente implantable, 2) no requerir el uso de soluciones externas, 3) no depender de células o enzimas que pueden tener vidas cortas y 4) ser controlable externamente.

Se han propuesto varias soluciones tanto en la bibliografía de patentes como la bibliografía abierta. En Fissell et al. (WH Fissell, S. Roy y A. Davenport, "Achieving more frequent and longer dialysis for the majority: wearable dialysis and implantable artificial kidney devices", *Kidney International*, 84 (2), 256-264 (2013)), se describe un dispositivo en el que se usa un sistema de ultrafiltración para eliminar proteínas y células de la sangre mientras que las células del túbulo proximal renal de riñones trasplantados desechados se inmovilizan en una construcción para realizar la función de transporte de iones del riñón.

Fissell no aborda el hecho de que el riñón nativo contiene muchos tipos de células, cada una de las cuales tiene funciones específicas de transporte de iones y moléculas orgánicas. Las células utilizadas por estos autores no tienen todas las propiedades de transporte especializadas de los diferentes tipos de células en un riñón nativo. Por otra parte, las células cultivadas *in vitro* normalmente cambian sus propiedades de transporte y no expresan las mismas proteínas que las mismas *in vivo*. Asimismo, las células *in vitro* tienen una vida finita y morirán o serán potencialmente rechazadas y, a continuación, se separarán de su soporte. Por último, se requerirían muchos tipos de células diferentes con propiedades de transporte específicas para realizar las funciones adicionales requeridas para reemplazar la función de transporte del riñón nativo. Con este enfoque basado en células, nadie ha podido aún simular las numerosas propiedades de transporte de los diversos tipos de células en el riñón nativo fuera del riñón (*in vitro*).

En Ding et al. (Patente de EE. UU. 8.858.792) se describe un sistema de hemodiálisis en donde el dializado se regenera usando electrodesionización. Esta patente utiliza la electrodesionización solo para el reciclaje del dializado. En ninguna realización utiliza un sistema sin dializado que emplea obleas de resina selectiva para la separación selectiva de iones sin un dializado. La patente no permite un dispositivo implantable debido al uso de un dializado y solo se puede controlar cambiando la solución de dializado.

Dong y Wang (patente china 101.862.481A) describen un proceso en el que el equipo de diálisis se conecta a dispositivos de electrodesionización y ósmosis inversa para la limpieza del dializado. Ya que este proceso implica el uso de un dializado, nunca podría ser implantable. Huang (patente china 1.843.956A) describe un proceso similar al de Dong y Wang en el que se requiere un dializado. Ha habido varias patentes diferentes sobre el uso de electrodesionización para varias aplicaciones de agua, pero ninguna describe el uso de un solo dispositivo para controlar específicamente el transporte de varios iones desde una corriente de alimentación dinámica. Dimascio et al. (Patente de EE. UU. 6.284.124) describen un dispositivo en el que una oblea tiene capas alternas de resina de intercambio aniónico y catiónico, pero no se mencionan diferentes obleas en diferentes compartimentos y no hay control del transporte de iones específicos utilizando estas obleas. En DiMascio y Ganzi, patente de EE. UU. 5.858.191, se describe un proceso similar.

Rivello (solicitud de patente publicada de EE. UU. 2006/0231403) describe un proceso en el que se utilizan dos resinas de intercambio iónico, una para intercambio aniónico y otra para intercambio catiónico. Este proceso, sin embargo, no utiliza múltiples resinas mixtas que pueden desmineralizarse selectivamente. Schmidt et al. (Patente de EE. UU. 7.501.064) describen un proceso en el que se usa un dispositivo de electrodesionización (EDI) junto con un dispositivo

de ósmosis inversa, pero el proceso es para purificar agua, no para el transporte selectivo de iones específicos. Además, no hay descripción de obleas selectivas. Freydina y Gifford (Patente de EE. UU. 8.585.882) describen un proceso para usar medios mixtos para el agotamiento, la absorción, la adsorción y la quelación de iones. Este dispositivo describe cámaras que pueden realizar varias funciones. Sin embargo, Freydina no describe un sistema que sea capaz de desconectar una oblea. No describe en ninguna realización la desionización selectiva a partir de una alimentación mixta y un proceso controlable para el sistema. Reinhard (patente de EE. UU. 6.905.608) muestra una unidad de EDI acoplada con un filtro y describe un proceso de EDI en el que varias cámaras diferentes eliminan específicamente los iones. Sin embargo, no hay ninguna descripción del uso de este sistema cambiando la corriente y el flujo para cambiar la selectividad de iones a medida que el sistema está funcionando.

Lo que es evidente es que ninguna de estas referencias da una solución total, una que pueda adoptarse para la limpieza de sangre en un dispositivo externo o finalmente implantable en pacientes. A pesar de los mejores esfuerzos, sigue existiendo la necesidad de un sistema para el tratamiento de la sangre para eliminar ciertos iones a la manera de un riñón artificial, que sea autónomo, que se pueda usar externamente o al final implantarse en un sujeto, y funcionar de manera autónoma, para proporcionar un reemplazo cercano para un riñón nativo fallido.

El documento JP H07 328395 A divulga un aparato electrodialítico en el que dos pares de electrodos independientes están unidos a las superficies internas opuestas de un par de placas de presión para estar separados entre sí en la dirección del paso del agua a tratar y conectados eléctricamente a un medio de aplicación de tensión mediante cables conductores. Las cámaras de desalinización están llenas de un intercambiador de iones de un solo tipo, y la aplicación de voltaje puede controlarse de modo que la corriente aplicada al par de electrodos provisto en el lado de entrada sea grande y la corriente aplicada al par de electrodos provisto en el lado de salida se vuelva pequeño.

El documento JP 2009 142724 A divulga un desionizador eléctrico. En una sección de desalinización del desionizador eléctrico, se forman una primera pequeña sección de desalinización y una segunda pequeña sección de desalinización que están divididas en la dirección del espesor de la sección de desalinización por una membrana intermedia de intercambio iónico dispuesta entre una membrana de intercambio catiónico y una membrana de intercambio aniónico. Se forman divisiones de desalinización divididas en paralelo a la dirección del espesor de la sección de desalinización en cada una de la primera sección de desalinización pequeña y la segunda sección de desalinización pequeña.

El documento US 2004/245175 A1 divulga un sistema de tratamiento de agua que incluye una unidad de eliminación de boro basada en membrana que incluye un analizador de boro para detectar la concentración de boro en una corriente de tratamiento. La unidad de eliminación de boro puede ser una unidad de tratamiento de ósmosis inversa o electrodesionización.

El documento US2010/224492A1 divulga un riñón artificial usable que incluye un dispositivo de electrodesionización.

Sumario de la invención

La invención se define en la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se definen aspectos adicionales y realizaciones preferidas. Cualquier aspecto, realización y ejemplo de la presente divulgación que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención, y se proporcionan simplemente con fines ilustrativos.

En el presente documento se describe una forma de utilizar una serie de tecnologías de separación interdependientes que, cuando se incorpora a un único dispositivo de separación de múltiples componentes, es portátil externamente o implantable y proporciona un sistema de tratamiento capaz de imitar el funcionamiento del riñón nativo. Esto ocurre sin el uso de un dializado. El riñón artificial utiliza diferentes técnicas de separación para realizar las diversas funciones de filtración y transporte del riñón. Un dispositivo de ultrafiltración es la primera unidad en una secuencia de proceso donde el concentrado (que contiene células y proteínas) se devuelve al torrente sanguíneo mientras que el permeado (que contiene glucosa, urea, creatinina y todos los iones) pasa a la siguiente unidad del proceso.

En el siguiente paso del proceso, una membrana de nanofiltración separa la glucosa, la glucosa retenida en el concentrado se devuelve al torrente sanguíneo, mientras que el permeado (que contiene urea, creatinina y todos los iones) pasa a la siguiente unidad de separación, donde se usa electrodesionización (EDI) para afectar al ion. De acuerdo con la invención, se utilizan dos unidades de electrodesionización selectiva en secuencia para la eliminación de iones.

La primera unidad de electrodesionización es altamente selectiva para la eliminación de potasio, enviando el concentrado rico en potasio al chorro de orina. La segunda unidad de electrodesionización se utiliza para eliminar iones adicionales del torrente sanguíneo (sodio, magnesio, etc.) y envía el diluido de esa unidad de EDI al chorro de orina en proporciones que proporcionan una composición similar a la de la orina producida por un riñón sano, humano. Para ambas unidades de electrodesionización, los iones que no necesitan eliminarse a través de la orina se devuelven

al torrente sanguíneo.

Después del procesamiento de EDI, el chorro de orina se envía a una unidad de ósmosis inversa donde se extrae la cantidad adecuada de agua y se devuelve al torrente sanguíneo para evitar la deshidratación. Si bien es importante tener en cuenta la cantidad de agua que regresa al cuerpo, la metodología para controlar la cantidad de agua eliminada por la unidad de ósmosis inversa no se trata en el presente documento.

Brevemente, el dispositivo descrito en el presente documento es uno que incluye ultrafiltración para eliminar proteínas y células, nanofiltración para eliminar la glucosa, electrodeionización para transportar iones y ósmosis inversa para modular el flujo de agua, tanto al torrente sanguíneo como a la orina.

Un aspecto único de este sistema es la capacidad del dispositivo para alterar la magnitud del transporte de diversas sustancias hacia y desde la sangre, para mantener relativamente constante la concentración de estas sustancias en el torrente sanguíneo. Las sustancias cuya tasa de transporte se ve alterada por el dispositivo incluyen, pero sin limitación, potasio, sodio, calcio, magnesio, cloruro, fosfato, sulfato, bicarbonato, urea, amoníaco, creatinina y agua. Se logra la capacidad de mantener la química de la sangre relativamente constante a pesar de los cambios en la ingesta de alimentos y la excreción (gastrointestinal u urinaria, por ejemplo) de varios componentes de la sangre durante un período de 24 horas, en parte, con la ayuda de varios sensores colocados en lugares específicos en todo el dispositivo que miden la concentración de las sustancias que están siendo transportadas por los diversos componentes del dispositivo. La información de los sensores se devuelve al software residente que está programado para realizar los cambios necesarios en el transporte de sustancias específicas por parte del dispositivo (a través de cambios en la corriente, tensión, caudales y dirección de flujo). Por otra parte, en los componentes EDI del dispositivo, debido a que se utilizan múltiples obleas con diferente selectividad, cuando se desconectan ciertas corrientes de obleas, la relación relativa de los iones transportados cambia, permitiendo de este modo un nivel adicional de control. Finalmente, el ajuste de manera física del flujo a través de las cámaras, o en algunas realizaciones la alteración de la corriente a los electrodos, agrega un nivel adicional de control.

Debido a que este dispositivo no requiere dializado y puede normalizar la química de la sangre humana a pesar de los cambios en la entrada y la salida, el dispositivo puede funcionar como un riñón artificial externo o implantable. Asimismo, el dispositivo puede funcionar como una unidad independiente y reemplazar las máquinas de diálisis que ahora se usan para realizar diálisis a los pacientes.

Breve descripción de los dibujos

Para comprender en detalle las características anteriormente mencionadas de la presente invención, se puede tener una descripción más particular de la invención, resumida con brevedad anteriormente, con referencia a diferentes realizaciones, algunas de las cuales se ilustran en los dibujos adjuntos. Cabe señalar, sin embargo, que los dibujos adjuntos ilustran solo algunas realizaciones habituales de la presente invención y, por lo tanto, no deben considerarse limitantes de su alcance, ya que la invención puede admitir otras realizaciones igualmente eficaces.

La Fig. 1 es un esquema de un dispositivo general para tratar sangre humana, devolver la sangre tratada al torrente sanguíneo y los materiales eliminados al chorro de orina.

La Fig. 2 es un esquema más detallado del dispositivo de la invención, ilustrando en algunas realizaciones la incorporación de bombas en donde se pueden controlar las presiones dentro del sistema.

La Fig. 3A es un esquema de una unidad de EDI de una sola cámara de diluido de acuerdo con una realización de la invención. La Fig. 3B es un esquema de la unidad de EDI de la Fig. 3A, que ilustra el movimiento de iones desde una corriente de flujo a otra.

La Fig. 4A es un esquema de una unidad de EDI de dos cámaras de diluido de acuerdo con otra realización de la invención. La Fig. 4B es un esquema que ilustra el movimiento de iones desde cada una de las cámaras de diluido a otras cámaras a través de las diversas membranas de la unidad. La Fig. 4C es una representación tridimensional de las diversas membranas y canales de flujo dentro de la unidad de EDI de la Fig. 4A.

La Fig. 5A es un esquema de una unidad de EDI similar a la de la Figura 4A, que ilustra un dispositivo que tiene tres cámaras de diluido separadas rellenas con oblea de resina, junto con electrodos adicionales para controlar el rendimiento de activación/desactivación de cada una de las cámaras rellenas con oblea de resina. La Fig. 5B es un esquema de la unidad de la Fig. 5A que ilustra los diversos canales de flujo junto con las trayectorias de flujo de los iones seleccionados entre los canales.

La Fig. 6 es un gráfico de datos obtenidos de un experimento de cámara rellena con doble oblea.

La Fig. 7A presenta la Tabla 1 que informa sobre los datos de transporte de iones obtenidos de varios experimentos con una sola oblea realizados durante un período de 24 horas, y la Fig. 7B presenta la Tabla 2 que informa sobre las cantidades totales de iones eliminados en los mismos experimentos.

La Fig. 8 incluye un esquema de una realización de la invención, similar a la que se muestra en la Fig. 2, en la que se invierte el orden de la nanofiltración y la primera unidad de electrodesionización. La Fig. 8 también muestra la ubicación, en algunas realizaciones, de sensores adicionales a lo largo de la trayectoria del flujo de tratamiento.

Descripción detallada de la invención

Con referencia a la Figura 1, el dispositivo general 100 se muestra dentro de las líneas de puntos, comprendiendo el dispositivo lo siguiente: (1) unidad de ultrafiltración (UF) 112, (2) unidad de nanofiltración (NF) 114, (3) unidades de electrodesionización (EDI 1 y EDI 2) 116 y 117, y (4) unidad de ósmosis inversa (OI) 118.

El fin de la unidad de ultrafiltración 112 es separar de un torrente sanguíneo entrante (en la realización ilustrada de la arteria renal 104 del riñón 102), glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB), proteínas y cualquier otro componente de alto peso molecular para regresar al torrente sanguíneo a través de un conducto de líquido a una vena, en la realización ilustrada, la vena renal 106. La separación de estos componentes grandes primero de los componentes neutros más pequeños (glucosa, urea) e iónicos (sodio, potasio, etc.) de la sangre también ayuda en la prevención de la contaminación en las otras unidades de separación aguas abajo.

La ultrafiltración en sí misma es una tecnología de membrana bien entendida que usa presión para forzar un fluido, tal como el agua, a través de una membrana semipermeable. Con pequeños poros, es capaz de retener selectivamente proteínas y células mientras pasa iones, azúcares y urea. Además, a través de un tratamiento superficial como con polidopamina u otro recubrimiento de superficie hidrófilo, la ultrafiltración es capaz de resistir la contaminación de la membrana y, por tanto, se puede usar durante períodos más prolongados dentro del cuerpo.

Algunos materiales comunes de membrana de ultrafiltración incluyen polisulfona, acetato de celulosa, polieteretercetona, etc. Las condiciones de funcionamiento estándar para estas membranas son de 69 a 690 kPa (10 a 100 psig) con flujos que oscilan desde 75,70 a 757,08 litros por 929,03 cm² por día (20 a 200 galones por pie²día). Usando estas suposiciones, así como el conocimiento obtenido de las membranas fabricadas actualmente para su uso en el riñón artificial de esta invención, se ensambló un dispositivo prototipo para demostrar la prueba de concepto para la eliminación de proteínas y células que, como un cubo, medía 20,32 cm (8 pulgadas) de cada lado. La miniaturización de esta sección del dispositivo está en curso.

El propósito del siguiente componente, unidad de nanofiltración 114, es recuperar la glucosa de la sangre entrante y enviarla de regreso al cuerpo a través de una vena, tal como la vena renal 106. La nanofiltración, tal como la ultrafiltración, es una tecnología de membrana que usa presión para forzar un fluido tal como el agua a través de una membrana semipermeable. Con poros microscópicos y una densa capa de difusión, no solo es capaz de eliminar proteínas y células, sino también de retener selectivamente la glucosa mientras pasa la urea y los iones.

Las membranas de nanofiltración adecuadas incluyen aquellas construidas a partir de polisulfona sulfonada, poliamida aromática, acetato de celulosa, etc. Las condiciones de funcionamiento estándar para estas membranas son 230-1.380 kPa (30-200 psig), con flujos que van desde 37,85-378,54 litros por 929,03 cm² por día (10-100 galones por pie²día). Usando estas suposiciones y una membrana actualmente probada para su uso con el riñón artificial de la invención, se construyó un dispositivo para eliminar selectivamente la glucosa que tiene 25,4 cm (10 pulgadas) de cada lado. La miniaturización de esta sección del dispositivo está en curso.

A continuación, la corriente de permeado de la unidad de NF 114 se dirige a través de conductos de fluidos (es decir, tubos) a su vez a las unidades EDI 116 y 117 para el transporte selectivo de iones (potasio, sodio, etc.) que deben eliminarse del cuerpo a través del chorro de "orina" 108. La electrodesionización es una técnica de membrana impulsada por carga (descrita con más detalle más adelante) que usa obleas de resina de intercambio iónico para facilitar el transporte selectivo de iones. Las unidades incorporan disposiciones de electrodos que facilitan la activación o desactivación del flujo de iones a través de las obleas. Por este método de control de flujo, de acuerdo con una realización de la invención, los iones se eliminan selectivamente de la sangre, algo que ninguna otra técnica patentada o publicada ha podido lograr.

Los materiales de membrana estándar adecuados para su uso incluyen nafion, polisulfona sulfonada, poliestireno aminado, etc. Las condiciones de funcionamiento por par de celdas (un conjunto de membranas de intercambio de aniones y cationes) son normalmente alrededor de 5 voltios, a 5-25 mA/cm². Usando estas suposiciones, los dos dispositivos utilizados en el dispositivo de riñón artificial construido hasta ahora tienen dimensiones cúbicas de 35,56 cm y 27,94 cm (14 pulgadas y 11 pulgadas), respectivamente. La miniaturización de estas secciones del dispositivo está en curso.

Finalmente, la corriente de diluido 9 de la segunda unidad de EDI 117 se envía a la unidad de ósmosis inversa (OI) 118 para concentrar los iones en la corriente de "orina" y devolver el agua (el permeado) al cuerpo a través de una vena, tal como la vena renal 106.

La osmosis inversa, al igual que las otras tecnologías de separación utilizadas en el presente documento, es una

tecnología de membrana que usa presión para forzar el agua a través de una membrana semipermeable. Con una estructura densa, la membrana es capaz de eliminar todo de la solución. Muchos de los materiales de membrana comunes para la ósmosis inversa incluyen poliamida aromática y acetato de celulosa. Las condiciones de funcionamiento estándar para estas membranas son de 345 a 6.900 kPa (50 a 1.000 psig) con flujos que oscilan desde 37,85 a 189,27 litros por 929,03 cm² por día (10 a 50 galones por pie² día). Usando estas suposiciones, se fabricó un dispositivo para el dispositivo prototipo con unas dimensiones de 20,32 cm (8 pulgadas) de lado. La miniaturización del dispositivo está en curso.

Todos los dispositivos se ilustran con más detalle en la Fig. 2, el sistema mostrado con más detalle que incluye una o más bombas 214 (A-E), válvulas de control 215(A-E) con otras no mostradas, sensores 216 (A-D) con otros no mostrados, y módulo de control 220. En una realización, el riñón artificial instantáneo incluye el módulo de sensor 216A insertado en línea justo después del puerto de entrada del dispositivo 217. El uno o más sensores del módulo en una realización se seleccionan para medir las concentraciones de iones de interés (por ejemplo, Na, K, Mg, Cl, fosfato) en la sangre. En algunas realizaciones, se proporcionan sensores adicionales para medir el pH de la sangre, el contenido de urea, etc., todos los cuales están conectados a un módulo de control 220 alimentado por un paquete de baterías recargables 222. Estos sensores están disponibles en el mercado, y se seleccionan por su capacidad de funcionar durante períodos prolongados.

El dispositivo está diseñado para responder a los cambios de concentración en sangre de los iones detectados. El software residente en el módulo de control 220 recibe información del(de los) sensor(es) para calcular la identidad y la concentración relativa de los diversos iones. En respuesta a los cambios en los niveles de iones, el software está programado para dirigir el flujo a o evitar una o ambas unidades de EDI. Alternativamente, se puede programar para activar o desactivar columnas rellenas con resina individuales dentro de una unidad de EDI. Basándose en estas lecturas, también es posible dirigir el flujo a o evitar una unidad a través del control de una o más de las válvulas 215 (por ejemplo, válvula 215D para evitar la unidad de ósmosis inversa). Las bombas 214 responden a las señales de presión para mantener el flujo a niveles apropiados a través de las diversas membranas. Los niveles apropiados de presión de la bomba se pueden determinar experimentalmente midiendo los flujos a diferentes presiones y, a continuación, diseñando en la cantidad adecuada de área de membrana. Por tanto, aunque la presión sanguínea ambiental entrante puede ser suficiente en algunos casos para el primer dispositivo de ultrafiltración, se prevé el ajuste de presiones a través de la bomba 214A. Como el dispositivo de nanofiltración requiere presiones más altas, también se proporciona su propia bomba 214B. Los dispositivos de EDI no deberían requerir bombas externas, pero, en algunas realizaciones, se proporcionan las bombas 214C y 214D. La unidad de OI también requiere una bomba separada 214E. Mediante el control de las diversas bombas, líneas de derivación y similares se es capaz de equilibrar el flujo de fluido a través de todo el dispositivo.

Las unidades de EDI

El papel de las unidades de EDI 116 y 117 es eliminar pequeños iones cargados (Na, Cl, K, etc.) de la solución. Esto se hace a través del intercambio de iones, el intercambio reversible de iones entre un sólido (oblea de resina) y un líquido. Los electrodos se colocan fuera y en ambos lados de una pila de EDI como se ilustra en las Figuras 3A, 4A y 5A. Se permite o impide que los iones se muevan a través de las membranas asociadas en función de su carga (Figuras 3B, 4B, 5B). Los iones con carga positiva son atraídos hacia el electrodo con carga negativa y los iones con carga negativa hacia el electrodo con carga positiva. Por ejemplo, los cationes (cargados positivamente) se transportan a través de la membrana de intercambio catiónico (CMX), pero son rechazados por la membrana de intercambio aniónico (AMX), que sólo permite el paso de los aniones cargados negativamente.

Se emplean dos unidades de EDI en serie. Esta primera unidad de EDI 116 está dedicada a la eliminación selectiva de potasio, el más crítico de los iones que requieren eliminación. Este orden de eliminación imita el orden de eliminación de un riñón en pleno funcionamiento. La eliminación se produce mediante obleas de resina altamente selectivas para el potasio, tal como, por ejemplo, una mezcla de 50 % de Amberlite™ IR 120 de Dow Chemical, o una mezcla de 50 % de Amberlite™ IRA-402 de Thermo Fisher Scientific. Estas resinas, con una selectividad de potasio demostrada de 5:1 o más, también son capaces de eliminar otros iones de interés, tales como los fosfatos.

Debido a la criticidad de la eliminación de iones de potasio, se coloca un módulo de sensor de potasio en línea adicional 216B en una realización entre la unidad de NF 114 y la primera unidad de EDI 116, tanto para proporcionar una verificación de los niveles de concentración como para incorporar redundancia en caso de que falle el sensor de potasio del módulo 216A.

Para EDI 116, la corriente de salida (permeado) de NF 114 se divide en dos corrientes para pasar a través de la primera unidad de EDI. La primera corriente de entrada 232 se dirige a una (o más) cámara(s) de dilución que contienen resina. La primera corriente 232 generalmente comprende aproximadamente el 90 % en volumen de la corriente de entrada 230. La segunda corriente de flujo 231 desviada hacia uno (o más) canal(es) de concentrado constituye la parte restante (por ejemplo, aproximadamente el 10 %) de la corriente de alimentación. Generalmente, la división entre las dos corrientes será del 80-95 % de diluido al 5-20 % de concentrado. Las relaciones de flujo se controlan mediante ajustes para la válvula 215B, el grado de división de la corriente de alimentación se determina por el programa de control del controlador 220. En algunas realizaciones, la división del flujo se puede fijar mediante el

dimensionamiento del conducto, eliminando de este modo la necesidad de la válvula 215B.

Este primer dispositivo de separación EDI, diseñado para eliminar solo un tipo de ion, necesita contener solo un tipo de oblea de resina. La unidad 116 incluye múltiples, cámaras de diluido rellenas de obleas de resina una al lado de la otra (tal como se ilustra en las Fig. 4B y 5B). En algunas realizaciones, se incluirá solo un par de electrodos envolventes. En otras realizaciones, puede incluir electrodos internos adicionales para permitir la activación o desactivación de la capacidad funcional de transporte de iones de las cámaras individuales de corriente de diluido (por ejemplo, como se ilustra en la Fig. 5A).

La segunda unidad de EDI 117, una unidad multicámara, equilibra los otros iones de interés transportando selectivamente alguna parte o una parte más grande de cada uno de los iones pasando la corriente de diluido a través de varias columnas de resina de oblea, cada una llena de diferentes obleas de resina de diferente selectividad iónica. En esta unidad, el objetivo es mantener la misma concentración relativa de iones para regresar al torrente sanguíneo que mantiene un riñón sano. Por tanto, en algunas realizaciones, un tercer módulo sensor 216C se coloca justo aguas arriba a la segunda unidad de EDI 117. En otras realizaciones, un cuarto módulo sensor 216D se coloca justo aguas abajo de la unidad de EDI 117 para monitorear la efectividad del tratamiento de la corriente. En un ciclo de retroalimentación de comunicación, el controlador 220 puede activar o desactivar cualquiera de las columnas de diluido con obleas de resina controlando la carga de los diversos electrodos dentro de la pila EDI. Cuando la columna se controla selectivamente mediante válvulas de apertura/cierre, se debe tener cuidado para mantener el rendimiento general del dispositivo. En una realización, como con la unidad de EDI 116, la mayor parte del flujo entrante se dirige a las columnas de diluido. En otras realizaciones, el flujo puede dividirse más uniformemente entre diluido y concentrado, o ajustarse de otro modo por medio de la válvula de control 215C.

En la realización ilustrada en la Fig. 1 (véanse también las Fig. 2 y 8), la unidad de EDI 2 actúa como un absorbente de iones, donde los iones específicos se transportan a través de las diversas membranas a las corrientes de concentrado, y estas corrientes de concentrado se devuelven a la sangre. En este caso, lo que se cuantifica es qué cantidad de cada uno de los iones de interés debe eliminarse de la corriente de diluido y devolverse a la sangre de modo que la cantidad de cada uno de los iones que quedan en la corriente de diluido se elimine del cuerpo mediante el chorro de orina. Cuando la corriente de diluido con los iones de EDI2 que no fueron absorbidos llegan a la unidad de ósmosis inversa, básicamente, todos los iones en esta corriente son rechazados por la membrana de ósmosis inversa, mientras que la cantidad requerida es agua absorbida y devuelta a la sangre, dejando la cantidad adecuada de cada ion y agua que quedan en la corriente para ser excretados en el chorro de orina. En otra realización, que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, el flujo de las corrientes de diluido podría devolverse a la sangre, con el flujo de las corrientes de concentrado enviadas a la unidad de OI 118. Dicha inversión de trayectorias de flujo, sin embargo, requeriría ajustes adicionales.

En las Fig. 3A y 3B se representa un ejemplo de la electrodeionización mejorada con oblea (MO-EDI), teniendo la unidad de extracción una sola pila de obleas de resina 302. La oblea de resina de este sistema MO-EDI facilita la eliminación selectiva de iones, en el caso de EDI 1 (116), potasio (K). Las resinas de intercambio iónico aumentan el transporte de iones a bajas concentraciones. Esto ocurre porque la presencia de la oblea aumenta el número de sitios de transporte para la difusión.

Como se muestra en la Fig. 3A, las obleas de resina inmovilizadas empaquetadas se encuentran en el compartimento de alimentación 302 de la celda de EDI, con los electrodos externos 304 (cargados positivamente) y 306 (cargados negativamente) mostrados. Estos electrodos, que pueden formar o fijarse a las paredes exteriores de la unidad, comprenden láminas o placas sólidas y, en algunas realizaciones, están diseñadas para contener los fluidos en su interior. La membrana AMX 307 permite el paso de iones negativos al canal de enjuague 308, y la membrana CMX 310 permite que los iones positivos, en el caso de la primera unidad de EDI 116 los iones de potasio, fluyan de la corriente de diluido 302 a la corriente de concentrado 312, cuyo concentrado se descarga al chorro de orina. La corriente de diluido procesada 302 se transporta a través de un canal de fluido adecuado desde la unidad de EDI 116 a la segunda unidad de EDI para la eliminación adicional de iones.

En la unidad de la Fig. 3A, se permitió que los iones fluyeran a través de las membranas AMX 307 hacia la corriente de enjuague 308. No se hizo ningún intento en el primer prototipo para mantener la corriente de enjuague sin iones, lo que no sería el caso en una unidad operativa (tal como se muestra en las Fig. 5A y 5B).

En una realización, los canales de enjuague (308 y 314) sirven no solo para aislar los electrodos de los canales de diluido y concentrado, sino también sirven para prevenir la corrosión de los electrodos. La corriente de enjuague es parte de un sistema en bucle cerrado autocontenido, el líquido de enjuague que es, por ejemplo, NaCl 0,5-3 molar o Na2SCU 0,2-2,0 molar, se proporciona a la unidad desde un depósito de enjuague (no mostrado). También se pueden usar otros líquidos de enjuague como el cloruro de potasio, nitrato de potasio u otras sales de alta concentración.

Dado que la fuerza impulsora de la transferencia de iones es la carga eléctrica, en lugar de concentrarse, las corrientes pueden fluir entre sí en cualquier dirección de flujo. Por tanto, las corrientes de diluido y concentrado pueden fluir en la misma dirección. Las corrientes de enjuague pueden fluir en las mismas direcciones o diferentes con respecto a las corrientes adyacentes.

La Fig. 4A ilustra un dispositivo que contiene dos cámaras de diluido con las columnas 412 y 414 llenas con una oblea de resina selectiva de iones diferente. La unidad de EDI de la Fig. 4A es igualmente un esquema de una unidad prototipo. Con el prototipo, la contaminación iónica de la corriente de enjuague no fue una preocupación. En un sistema de trabajo, especialmente uno implantable, la corriente de enjuague (en el presente documento, corrientes 406 y 408) se mantiene lo más libre posible de iones transportados. Para dicha unidad, se puede proporcionar una segunda corriente de concentrado (tal como se ilustra en la Fig. 5A) entre la corriente de enjuague 408 y la corriente de diluido 414 (similar a la representada en la Fig. 5A). En una realización totalmente funcional, la membrana CMX 416 y la membrana AMX 422 de la unidad prototipo que define los canales de enjuague se reemplazan con membranas iónicas bipolares, dichas membranas actúan para rechazar tanto los cationes como los aniones, evitando de este modo la contaminación iónica de las corrientes de enjuague.

La Fig. 4C es un esquema ilustrativo de la pila EDI ensamblada de la Fig. 4A. La pila tiene membranas alternas, dispuestas paralelas unas a otras, con canales/cámaras de flujo definidos por espaciadores y láminas de oblea de resina. Las láminas de obleas de resina 412 y 414 se fabrican presionando juntas perlas de intercambio iónico y un aglutinante de polímero biocompatible adecuado, tal como polietileno, polipropileno, nailon y similares. Usando diferentes resinas en cada una de las trayectorias de flujo activadas, se proporcionan diferentes selectividades en un solo dispositivo. Los colectores de entrada y salida (no mostrados) se utilizan para dirigir los flujos divididos de diluido y concentrado tanto dentro como fuera de los diversos canales del dispositivo de EDI.

Con referencia a la Fig. 5A, se muestra un dispositivo de EDI que incluye 3 corrientes de diluido 510, 512 y 514, electrodos exteriores 1, 5 y electrodos interiores porosos 2, 3 y 4. En algunas realizaciones, los electrodos interiores comprenden pantallas de malla de alambre, que (como se ilustra) se incorporan a la matriz de oblea de resina de los canales diluidos. En otras realizaciones, estos electrodos comprenden pantallas de malla de alambre colocadas a ambos lados de cada una de las membranas de separación BMX, CMX o AMX. En cualquiera de estas realizaciones, se puede lograr una funcionalidad de activación/desactivación similar mediante la carga adecuada de los electrodos.

En la mayoría de los casos, el dispositivo de EDI de la Figura 5A funciona con los electrodos 1 y 5 activados, el electrodo 1 en algunas realizaciones cargado positivamente y el electrodo 5 cargado negativamente. Las cámaras de flujo exteriores a través de las cuales corren las corrientes de enjuague 1 y 2 forman parte de un circuito cerrado y las corrientes de enjuague no tienen acceso al cuerpo hospedador ni a otras corrientes del dispositivo. Las membranas bipolares (BMX) 516 y 518 evitan el transporte de iones desde las otras corrientes hacia o desde las corrientes de enjuague. El flujo que ingresa al sistema a través del colector de entrada (no mostrado) se divide en las corrientes de diluido 1, 2 y 3 (las corrientes se recombinan al salir de la unidad de EDI para su posterior procesamiento) y las corrientes de concentrado 1, 2 y 3 (que luego se recombinan para descargarse a la sangre). En una operación normal, el sistema elimina selectivamente la cantidad específica de sodio (Na), Magnesio (Mg) y Calcio (Ca), respondiendo a los cambios detectados en las concentraciones de estos iones.

En algunas realizaciones, si las desviaciones de lo normal son pequeñas en la unidad de EDI 117, la unidad puede funcionar durante periodos de tiempo más cortos, tales como desviando el flujo a una línea de derivación (no mostrada). Como alternativa, una o más de las columnas de EDI dentro de la unidad se pueden evitar virtualmente sin tener que desviar el flujo. Esto se logra cambiando la carga aplicada a algunos de los diversos electrodos de la pila EDI. En algunas realizaciones, se puede aplicar un voltaje a más de dos electrodos a la vez, en cuyo caso es preferible añadir una segunda fuente de alimentación operable de forma independiente.

A modo de ejemplo, para la segunda unidad de EDI 117 si es necesario eliminar menos sodio de la corriente de diluido entrante, se cargan los electrodos 1 (+) y 4 (-) en lugar de los electrodos 1 (+) y 5 (-). En esta configuración, la corriente de diluido 514 ya no actúa como una corriente de separación selectiva para Na y, por tanto, se elimina menos sodio, la corriente de diluido 514 ahora sirve como una "corriente de enjuague" virtual. La misma metodología se puede aplicar para reducir la selectividad del calcio, es decir, cargando los electrodos 2 (+) y 5 (-) mientras se conectan a tierra todos los demás electrodos. La selectividad del magnesio se logra saltando entre los pares de electrodos 1 (+) y 3 (-) y 3 (+) y 5 (-), los otros electrodos conectados a tierra, desconectando así efectivamente la corriente de diluido selectiva de magnesio 516, mientras se continúa eliminando sodio y calcio.

Se pueden emplear otras combinaciones de carga de electrodos para activar o desactivar funcionalmente cada una de las diversas columnas de diluido. En una realización, si todas las concentraciones de iones están dentro de los límites normales, la unidad 117 se puede evitar de manera efectiva, mientras se mantiene el mismo flujo dividido entre los canales de diluido y concentrado, conectando todos los electrodos a tierra. En esta realización, no se requieren ajustes de flujo aguas abajo. Si bien se puede lograr el mismo resultado utilizando una línea de derivación (no mostrada), es posible que se requiera un ajuste de la unidad de OI para tener en cuenta el aumento del flujo entrante.

De forma similar, en el caso de la primera unidad de EDI 116, si los niveles de potasio están dentro de los intervalos normales, la derivación virtual se puede lograr simplemente apagando la energía de todos los electrodos del dispositivo.

Como se muestra en la Fig. 5B, los iones OH^- generados por la membrana BMX 516 migran al enjuague 1, mientras

que en el lado más alejado del dispositivo los iones H^+ generados por la membrana BMX 518 migran a la corriente de enjuague 2, la membrana bipolar hace que se divida el agua en las corrientes de diluido 510 y 514. Estos iones OH^- e IT luego se recombinan en el depósito de enjuague para formar agua.

En algunas realizaciones, la segunda unidad de EDI 117 puede comprender múltiples módulos que funcionan por separado, incluyendo cada módulo dos o tres corrientes de diluido. En el caso de un módulo de 2 canales de diluido, se pueden apilar dos módulos uno al lado del otro, separados por un aislante, para la separación controlable de hasta cuatro iones diferentes. Un tercer módulo apilado de manera similar puede proporcionar hasta seis corrientes de diluido selectivas por separado. El flujo se puede controlar a través de las diversas corrientes de diluido en cada caso, por una parte, mediante un sistema de válvulas apropiado y, por otra parte, mediante el control de las cargas aplicadas a los diversos electrodos de los diversos módulos de EDI. En algunas realizaciones, cada módulo de EDI puede comprender tres corrientes de diluido selectivas, proporcionando un total de 6 a 9 corrientes de diluido separadas dependiendo del número de módulos de EDI usados en el dispositivo de EDI. En algunas realizaciones, tanto la primera unidad de EDI 116 como la segunda unidad de EDI 117 pueden tener la misma construcción general, aunque con columnas de diluido llenas de diferentes obleas de resina.

Derivación total o parcial del sistema

La unidad está diseñada con exceso de capacidad incorporado, de modo que probablemente necesitará estar en línea solo la mitad del tiempo. En consecuencia, no siempre será necesario tratar la sangre. Por tanto, mientras que el dispositivo de esta invención está diseñado para funcionar continuamente, 24/7/365, de vez en cuando puede ser apropiado evitar una o más de las unidades de tratamiento, dependiendo del contenido y las concentraciones en sangre, así como a veces evitar el dispositivo por completo. Por tanto, cuando los sensores del módulo 216A determinan que la química de la sangre entrante está dentro de los límites normales, el flujo se puede desviar de la entrada 217 directamente a la salida 240 a través de un conducto de derivación, en algunas realizaciones cerrando las válvulas 215A y 215D y abriendo la válvula 215E. En este modo, todo el flujo evita la unidad 100.

En otra realización, la derivación virtual se puede lograr apagando la bomba 214A. En este modo, a presión ambiental prácticamente no se produce separación en la unidad de ultrafiltración 112 y, por tanto, casi todo el flujo que entra en la unidad se devuelve al torrente sanguíneo. Se puede lograr una derivación similar en la unidad de NF 114 simplemente apagando las bombas 214A y 214B.

Sensores/mecanismos de control

Como se ha indicado previamente, los sensores se utilizan para monitorear las concentraciones de componentes que incluyen glucosa, sodio, cloruro y potasio.

En algunas realizaciones, un módulo de sensor 216A se coloca en la entrada del sistema, en una ubicación aguas arriba de la primera unidad de ultrafiltración 112. Este módulo 216A puede tener uno o más sensores, tales como microsensors fluidicos y similares, que pueden detectar las concentraciones de componentes neutros (glucosa, urea) e iónicos (sodio, potasio, etc.) en tiempo real. Los tipos adecuados de los sensores incluyen electrodos potenciométricos (miden el potencial de carga) y los biosensores electroquímicos. Los biosensores electroquímicos pueden consistir en una interacción basada en enzimas en la que los niveles de concentración se basan en la detección en tiempo real y una alta selectividad para componentes neutros tales como glucosa, urea, etc. Adicionalmente, los sensores electroquímicos con dispositivos amperométricos (miden la corriente producida por la reacción bioquímica en el dispositivo) se pueden utilizar para detectar potencialmente la concentración de oxígeno en función del cambio en la corriente, tal como el electrodo de oxígeno de Clark. Un ejemplo de un sistema sensor específico para iones tales como Na, Ca, Mg, Cl y K incluyen el sensor de agua inteligente Libelium con diferentes sondas de sensor para cada ion. En general, los sensores incluirán medios para calibrarse periódicamente y comunicarse con el controlador.

En algunas realizaciones, los sensores pueden ubicarse inmediatamente aguas arriba de la unidad para la cual la información recopilada es relevante para el control del flujo a través de la unidad. Por tanto, por ejemplo, en el caso de las unidades de EDI, el módulo sensor 216B seleccionado para la medición de la concentración de iones K^+ en el torrente sanguíneo puede ubicarse inmediatamente aguas arriba de la primera unidad de EDI 116. Si las concentraciones de potasio son altas, la corriente de sangre diluida se puede dirigir a esta unidad, y desde allí la corriente de salida diluida se puede dirigir a la segunda unidad de EDI 117. Si la concentración de potasio está por debajo de los niveles procesables, el programa de control residente en el controlador 220 (programado para abrir o cerrar una válvula de derivación) puede evitar la primera unidad de EDI, enviando la corriente de diluido directamente a la segunda unidad de EDI 117. En otras realizaciones, se monitorean las concentraciones de iones que salen de las unidades. En otras realizaciones, se pueden colocar sensores adicionales después de cada unidad de separación para monitorear la efectividad de la unidad para obtener los niveles de separación objetivo.

El controlador

El controlador 220 para el dispositivo de riñón implantable de la invención es un miniordenador virtual, que contiene

todo el software y el firmware necesarios para el funcionamiento independiente del dispositivo. Incluirá software para convertir las salidas de los sensores y calcular las concentraciones de iones y, entre otras cosas, controlar el funcionamiento de las bombas, las válvulas y los electrodos de la unidad de EDI en respuesta a las lecturas del sensor. Está diseñado para la comunicación con dispositivos externos tales como un lector RFID, un ordenador, etc. utilizando protocolos de comunicación bien establecidos como Wi-Fi, bluetooth, ZigBee y similares. Adicionalmente, el software y el hardware electrónico del controlador permiten la programación y reprogramación del dispositivo desde una fuente externa, permitiendo de este modo la actualización del programa operativo, según sea necesario. El software residente también puede incluir programas de monitoreo de salud para rastrear la salud de los diversos componentes del dispositivo, así como la salud del usuario, con la capacidad de emitir electrónicamente advertencias/alertas apropiadas al médico de un paciente, al servicio de monitoreo de dispositivos u otro proveedor designado de posible falla probable o real de una pieza, o una desviación grave de la composición de la sangre.

Energía de la unidad

Para un funcionamiento totalmente autónomo, el dispositivo de riñón de esta invención requiere su propia fuente de alimentación independiente para el funcionamiento de los componentes electrónicos y mecánicos del sistema. Generalmente, se cree colectivamente que los componentes electrónicos del dispositivo, tales como el controlador, los sensores y los componentes mecánicos, tales como bombas y válvulas, requerirán fuentes de baterías de CC capaces de suministrar entre 5 y 100 vatios. El paquete de baterías 222 en una realización está ubicado junto al controlador. En otra realización, puede colocarse en cualquier lugar dentro de la cubierta general del dispositivo. Las baterías adecuadas para el dispositivo son aquellas que pueden recargarse fácilmente. En el riñón implantable, el paquete de baterías debe poder recargarse a través de la piel desde una fuente externa, tal como una fuente RFID externa.

El sistema también puede incluir software para monitorear el estado de carga y la salud de las baterías, y los circuitos y software necesarios para facilitar la recarga remota del paquete de baterías.

Corriente/Flujo/Presión a través del sistema

Para el correcto funcionamiento del dispositivo, se mantiene un flujo de fluido constante a través del sistema, uno que coincida con la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria o vena a la que está conectado el sistema. Por tanto, es necesario controlar los caudales de fluido a través de cada una de las unidades, tales como el dimensionamiento de las unidades separadas y/o las presiones mantenidas dentro de las unidades de manera que los flujos de descarga combinados coinciden con el flujo del torrente sanguíneo de entrada, a pesar de las diferencias en las presiones y flujos operativos óptimos de las unidades individuales.

Las presiones arteriales ambientales deben tenerse en cuenta al establecer las presiones operativas óptimas para un dispositivo en particular, ya que las presiones variarán con la ubicación de la vena o arteria a la que se conecta el dispositivo. Por ejemplo, en una opción, el dispositivo podría insertarse a través de un catéter de doble luz en la vena subclavia hacia o dentro de la aurícula derecha. En este caso, las presiones venosas centrales son de aproximadamente 0,27 - 0,8 kPa (2,6 mm Hg o 0,04-0,11 PSI) con un caudal de aproximadamente 1 litro/min. En otra opción, el flujo de entrada al dispositivo podría ser de una de varias arterias (ilíaca o renal, por ejemplo) y el flujo de salida a una de varias venas (vena ilíaca, vena renal). La presión en las arterias renal e ilíaca es de aproximadamente 13,3 kPa (100 mm Hg o 1,93 PSI) con un flujo de aproximadamente 500 ml/min. La presión en la vena renal es de aproximadamente 0,13 a 0,67 kPa (1 a 5 mm Hg o 0,02 a 0,10 PSI) con un caudal sanguíneo de aproximadamente 500 ml/min.

Dados los requisitos de presión de las unidades de ultrafiltración, nanofiltración y ósmosis inversa, se proporcionan medios para aumentar los diferenciales de presión a través de las diversas membranas de separación hasta entre 68,9 y 206,8 kPa (10 y 30 psig) y 68,9 y 344,7 kPa (10 y 50 psig), respectivamente. En algunas realizaciones, las presiones se controlan mediante la constricción y expansión de los diámetros de los canales de flujo que entran y salen de estos dispositivos. En otras realizaciones, se pueden usar bombas para proporcionar las presiones internas requeridas para una operación efectiva del dispositivo. Como se ilustra en la Fig. 2, las bombas 214 (A-E) pueden proporcionarse inmediatamente aguas arriba de cada unidad de separación.

Cualesquiera que sean las presiones operativas de cada uno de los dispositivos y el flujo hacia y desde los dispositivos, la salida general de todas las corrientes debe coincidir con la entrada de la arteria o vena a la que está conectado el dispositivo renal. Este equilibrio de flujo es un requisito de diseño importante para dimensionar los diversos elementos del dispositivo y los canales de fluido de conexión dentro del dispositivo. Si bien los caudales generalmente se pueden diseñar y, por tanto, fijar para un sistema particular, se pueden hacer provisiones para el ajuste fino de los flujos dentro del dispositivo para mantener la coincidencia de entrada-salida requerida.

Colocación del sistema

El sistema está diseñado para ser autónomo, finalmente dimensionado para su colocación dentro del cuerpo humano. Cuando el sistema se vaya a conectar a una vena, tal como una vena renal, las bombas dentro de la unidad proporcionan las presiones requeridas para impulsar las diversas corrientes de fluido a través de las diversas

membranas del filtro. Si el sistema se conecta a una arteria, la presión arterial puede ser suficiente para lograr esto sin la ayuda de bombas. Si se implanta o no el dispositivo, y si se implanta conectándolo a una arteria o una vena es una decisión médica, cuyos criterios están más allá del alcance de esta patente

5 El sistema prototipo (1 psig=6,9 kPa)

Se ensambló un dispositivo prototipo a escala de laboratorio. La miniaturización requerida para reducir el tamaño de la unidad para un dispositivo que mide alrededor de 98,32 cm cúbicos (6 pulgadas cúbicas) está en curso. El Prototipo, como se describe más adelante, se construyó para demostrar la prueba de concepto.

10 Prototipo de unidad de ultrafiltración

Para la unidad de ultrafiltración 112, las membranas de UF se produjeron mediante hilado de fibra hueca y estaban compuestas por un 17,8 % de polisulfona. Las membranas de fibra hueca se describen en la bibliografía. Para este proceso, se puede utilizar casi cualquiera de estas membranas de fibra hueca, así como cualquier proceso de tratamiento de superficie para reducir la contaminación. El dispositivo construido es exclusivo del laboratorio de los inventores, pero se puede usar cualquier dispositivo miniaturizado de fibra hueca para el primer paso de este proceso.

Las fibras huecas descritas anteriormente se ensayaron en busca de posibles desgarros dentro de las membranas incrustando las fibras en agua y corriendo gas N₂ a través de cada fibra. Las fibras sin fugas se colocaron en etanol al 100 % durante 6 minutos a 72 horas. A continuación, se secaron las fibras y se construyó la unidad de ultrafiltración utilizando dos codos, una T y un tubo conector. Las fibras en la región del codo se incrustaron en pegamento epoxi para fabricar una filtración de flujo cruzado y separar los flujos de alimentación, permeado y retenido. Para disminuir la contaminación, las superficies de la membrana se modificaron usando polidopamina (PDA). Antes de recubrir, se usó etanol al 100 % para lavar las fibras durante 30 minutos a 0 kPa (0 psig) con una velocidad de marcación de la bomba de 2,5. A continuación, las fibras se lavaron con agua desionizada durante 1-2 horas a 0 kPa (0 psig) con una velocidad de bomba de 2,5. Se agitó clorhidrato de dopamina (0,3 - 0,5 mg/ml) en solución de Tris-HCl 10 mM (pH = 8,6) a 25 °C durante aproximadamente 4-5 horas. El recubrimiento de PDA se aplicó a las membranas durante 3-5 horas a 0 kPa (0 psig) y una velocidad de marcación de la bomba de 2,5. Después de recubrir las fibras, se usó agua desionizada a 0 kPa (0 psig) durante 1 hora para lavar el exceso de solución de PDA. Asimismo, alguna preparación también usó un enjuague de HCl 50 mM a 0 kPa (0 psig) durante 20 minutos. A continuación, se bombeó aire durante 1-2 minutos y la unidad se dejó secar durante la noche. Cada unidad se ensayó inicialmente usando agua desionizada a diferentes presiones. Para evaluar el potencial de la membrana para rechazar los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las proteínas, se ensayaron dos proteínas modelo (IgG y BSA). Se preparó una solución de 3,2 g/l de BSA o 0,75 g/l de IgG en PBS (pH=7,4) con azida de sodio al 0,02 %.

Prototipo de unidad de nanofiltración

Para la unidad de nanofiltración 114, se utilizó una celda agitada Sterlitech HP4750 con una membrana plana compuesta de película fina de poliamida que constaba de un área de 19,63 cm². Se agitó una solución de aproximadamente 250 ml a 200 rpm a temperatura ambiente y se presurizó con gas nitrógeno a 207 kPa (30 psig). La solución de NF estaba compuesta por 2,85 g/l de sodio, 0,16 g/l de potasio, 0,02 g/l de magnesio, 0,095 g/l de calcio, 3,72 g/l de cloro, 0,10 g/l de urea, 0,01 g/l de creatinina y 1,00 g/l de glucosa. Se utilizó un ensayo de DNS (ácido 3,5-dinitrosalicílico) para determinar el rechazo de glucosa por la membrana. Brevemente, se añadió 1 g de DNS a 100 ml de hidróxido de sodio 2 N que se calentó y agitó hasta su completa disolución. Se preparó otra solución combinando 100 g de tartrato de sodio y potasio con 250 ml de agua hirviendo. Estas dos soluciones se combinaron mientras aún estaban calientes. Esta mezcla de DNS se almacenó en un frasco oscuro a 4 °C. Para analizar, se combinó 1 ml de la mezcla de DNS con 1 ml de solución y se diluyó con agua desionizada hasta un volumen final de 10 ml. A continuación, las soluciones de muestra se hirvieron durante 6 minutos, se dejaron enfriar en hielo y se analizaron con un espectrofotómetro NanoDrop a 470 nm y se calculó la concentración por comparación con una curva de calibración. Se logró un valor de rechazo de glucosa del 99 %.

Los experimentos para la unidad de nanofiltración prototipo se realizaron a una velocidad de marcación de bomba de 2,5 a temperatura ambiente con un ajuste del agitador de 200 RPM. El retenido y la presión de alimentación se determinaron mediante experimentos con agua en los que el intervalo estaba entre 207 y 310,5 kPa (30 y 45 psig) para los experimentos de BSA e IgG. Los caudales se determinaron para las corrientes de permeado y retenido utilizando el cambio de volumen durante un período de tiempo determinado. En cada punto de tiempo, se determinaron las concentraciones de la muestra utilizando un espectrómetro NanoDrop a 280 nm. Los resultados se evaluaron calculando el rechazo, que se correlaciona con la cantidad de material retenido por la membrana.

El rechazo se calculó de la siguiente manera: $\text{Rechazo} = \left(1 - \frac{C_{\text{permeado}}}{C_{\text{alimentación}}}\right) 100 \%$ donde C_{permeado} es la concentración del componente medido que pasa a través de la membrana y $C_{\text{alimentación}}$ es la concentración del componente medido alimentado a la membrana. Para BSA se logró un rechazo del 94 % y para IgG se logró un rechazo del 95 %.

Se utilizó absorción atómica con un tanque de aire-acetileno (276-310,5 kPa (40-45 psig) de aire, 69-103,5 (10-15 psig)

de acetileno) para determinar el rechazo de iones tales como sodio y potasio. Para el sodio, la muestra se diluyó 50X utilizando agua desionizada y la longitud de onda de absorción fue de 330,2-330,4 nm con una corriente de lámpara de 5 mA. Para el potasio, la muestra no se diluyó y la longitud de onda de absorción fue de 404,4 nm con una corriente de lámpara de 6 mA. Normalmente, no se observó rechazo de iones para las membranas de NF.

Para determinar la concentración de urea, Se utilizó el kit de ensayo de urea Sigma Aldrich junto con una espectrometría NanoDrop a 570 nm. La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo del kit y se incubó durante 60 minutos a 37 °C antes de realizar el ensayo en el espectrómetro. Cuando fue necesario, la muestra se diluyó para ajustarse a la curva de calibración. Normalmente, no se observó rechazo de urea para las membranas de NF.

Las membranas de nanofiltración se han descrito en la bibliografía. Para este proceso, se podría usar casi cualquiera de estas membranas de nanofiltración, así como cualquier proceso de tratamiento de superficies para reducir la contaminación. El funcionamiento de estas membranas puede ser en forma de lámina plana o fibra hueca. Para este prototipo, se empleó una forma de lámina plana.

Las obleas de intercambio iónico utilizadas en la experimentación estaban compuestas de resinas de intercambio aniónico y catiónico (diecisiete combinaciones diferentes de obleas ensayadas hasta el momento, cuyos resultados se presentan en las tablas 1 y 2 de las Fig. 7A y 7B), polímero (polietileno en polvo, 500 micras) y sacarosa. El polímero se usa para unir las resinas y el azúcar se usa para crear porosidad en la oblea. Se construyó un molde de hierro personalizado (127 cm x 127 cm de diámetro). Cada lote de ingredientes de la oblea se mezcló en una relación de 23:23:15:10 gramos de anión-resina: catión-resina: azúcar: polímero. A continuación, la composición se mezcló a una velocidad de 300 rpm durante 5 segundos utilizando Flacktek Inc. SpeedMixer (modelo: DAC 150 SP) para mejorar la uniformidad en toda. El material de oblea se extendió en el molde y, a continuación, se insertó en una Carver Press (modelo 3851-0) y se corrió a (69.000 kPa (10,000 psi) y 113,89 grados C (237 grados F) durante 90 minutos, seguido de un período de enfriamiento de 20 minutos a través de un tratamiento de aire a presión. Después del enfriamiento, se retiró el molde y se extrajo cuidadosamente la oblea. Cada molde hizo aproximadamente 4-5 obleas individuales para insertarlas en diferentes cámaras en la celda de EDI. A continuación, el material de oblea se sumerge en agua desionizada durante al menos 24 horas. Esto permite que el azúcar se disuelva y cree los poros en la oblea.

Prototipo de unidades de EDI

Para la EDI se llenan dos vasos de precipitados de 500 ml con 400 ml de solución de NaSO₄ 0,3 M. Estos son los depósitos de enjuague. Otro vaso de precipitados, el depósito de diluido, se llena con 400 ml de una solución de iones similar a la sangre. (0,29 g/l de cloruro de potasio, 5,6 g/l de cloruro de sodio, 0,34 g/l de cloruro de calcio dihidrato, 0,02 g/l de cloruro de magnesio hexahidratado, 0,08 g/l de fosfato de sodio monobásico anhidro, 0,1 g/l de urea, 0,01 g/l de clorhidrato de creatinina y 2,1 g/l de bicarbonato de sodio), y un vaso de precipitados final, el depósito de concentrado, se llena con 400 ml de cloruro de sodio al 2 %. Las soluciones en los depósitos se bombean a la celda de EDI de la Fig. 4A. La energía se suministró sujetando los cables positivo y negativo a los electrodos. La fuente de alimentación se enciende y ajusta a una corriente constante de 0,02 A. El voltaje se mantuvo entre 2-7 V y se recogieron muestras de 50 ml de las cuatro corrientes a las 0, 3, 6 y 24 horas. El voltaje, la corriente, la conductividad, el volumen aproximado y el caudal se registraron todos en estos tiempos. Las muestras se analizaron utilizando electrodos selectivos de iones (cloruro y bicarbonato), un kit de ensayo (fosfato) y espectroscopía de llama (sodio, potasio, calcio y magnesio) a través de una máquina de absorción atómica.

Para la filtración por membrana de ósmosis inversa (OI), se utilizó una celda agitada Sterlitech HP4750 con un área de membrana de 19,63 cm². Se agitó a 200 RPM una solución de hasta 250 ml a temperatura ambiente y se presurizó con gas nitrógeno a 138 kPa (20 psig). La solución de OI estaba compuesta por 78 mg/l de sodio, 6,7 mg/l de potasio, 0,67 mg/l de magnesio, 2,83 mg/l de calcio, 78,75 mg/l de cloro, 403 mg/l de urea, 53 mg/l de creatinina y 47 mg/l de glucosa. Los análisis de glucosa y urea se determinaron utilizando los mismos métodos descritos en la sección de NF. Se utilizó absorción atómica con un tanque de aire-acetileno (276-310,5 kPa (40-45 psig) de aire, 69-103,5 (10-15 psig) de acetileno) para determinar el rechazo de iones tales como sodio y potasio. Para el sodio, la muestra no se diluyó y la longitud de onda de absorción fue de 330,2-330,4 nm con una corriente de lámpara de 5 mA. Para el potasio, la muestra se diluyó 5X con agua desionizada y la longitud de onda de absorción fue de 769,9 nm con una corriente de lámpara de 6 mA. Los valores de rechazo alcanzados para los diferentes iones son los siguientes: 96 % (sodio), 93 % (potasio), 89 % (cloruro).

En la bibliografía se utilizan muchas membranas de OI diferentes, que incluyen la poliamida aromática, acetato de celulosa, triacetato de celulosa, etc. Todas estas membranas podrían usarse en el sistema de esta invención.

Disposiciones de las unidades alternativas

En una realización que no entra dentro del alcance de las reivindicaciones, ilustrada en la Fig. 8, la primera unidad de EDI puede estar colocada inmediatamente después de la unidad de ultrafiltración y aguas arriba de la unidad de nanofiltración. En esta realización, como con la primera realización, la unidad de ultrafiltración está diseñada para eliminar proteínas y células del sistema, estos componentes se reintroducen en el torrente sanguíneo. Todo lo demás pasa a través de la membrana y hacia las otras unidades para su posterior procesamiento.

La primera unidad de EDI se carga con obleas de resina seleccionadas para la eliminación preferencial de potasio. Cabe señalar que estas mismas obleas de resina también eliminan fosfatos y, por tanto, en una realización no se requiere una columna de eliminación de fosfato separada.

Este cambio del orden de tratamiento entre la NF y la primera unidad de EDI es necesario en algunas realizaciones por el hecho de que algunas de las membranas de nanofiltración más baratas y fácilmente disponibles son propensas a rechazar los fosfatos. Es decir, al retener los fosfatos, así como la glucosa, el sistema de NF devuelve ambos componentes a la sangre, eliminando de este modo la capacidad general del sistema para eliminar los fosfatos. Al insertar primero la unidad de EDI específica de potasio, por delante de la unidad de NF, se evita este problema. En otras realizaciones, en las que se selecciona una membrana de nanofiltración que acepta fosfato, se puede sustituir una que permite el paso de fosfatos, eliminando de este modo la necesidad de cambiar de orden.

Las unidades de EDI, como se ha descrito anteriormente pueden tener varias obleas de intercambio iónico en sus diferentes cámaras. Estas obleas de intercambio iónico tienen la capacidad de eliminar selectivamente diferentes iones como se muestra en la Tabla 1 de la Fig. 7A. Por tanto, a modo de ejemplo, al emplear obleas selectivas para potasio que también son (aunque no se informa en las Fig. 7A y 7B) selectivas para fosfatos, permite la separación de estos componentes en esta primera unidad.

Con referencia a la Fig. 8, esta figura es similar a la Fig. 2 con la excepción del posicionamiento de la unidad de NF 114 después de la primera unidad de EDI 116, así como la representación de sensores adicionales y mecanismos de control.

Resultados experimentales

La Figura 6 muestra el resultado de un experimento de oblea doble con un solo ion. En este caso, se usaron dos tipos de obleas en dos cámaras de diluido separadas como se haría en el riñón artificial. La configuración básica del sistema de EDI de dos obleas es similar al de una sola oblea. De nuevo, la membrana de intercambio aniónico (AMX) transporta aniones y la membrana de intercambio catiónico (CMX) transporta cationes. Los círculos 411 y 413 en las cámaras de dilución de la Fig. 4A indican las perlas de resina inmovilizadas. Los diferentes tonos (claro/oscuro) indican que las obleas están compuestas de diferentes perlas en las diferentes cámaras. El mecanismo de transporte iónico es el mismo en la oblea doble que en el sistema de oblea simple, como se ha descrito anteriormente. El procedimiento de fabricación de obleas y el procedimiento experimental también son los mismos.

Como se muestra en las Tablas 1 y 2 de las Figuras 7A y 7B, las selectividades para los diferentes iones cambian con las diferentes composiciones de obleas de intercambio iónico. Si bien la selectividad individual de un ion en particular puede ser mayor o menor que la de un riñón humano, se puede construir un sistema de EDI general a partir de las obleas combinadas que replican las capacidades de separación del riñón humano sin un dializado. Para la Tabla 1, se usaron diversas composiciones de resina y tipos de resinas para crear las obleas de resina inmovilizadas. La tabla muestra cómo las diferentes composiciones y tipos de resina facilitan la variación de la afinidad iónica. La tabla está normalizada para sodio (Na^+). Cada valor enumerado es la cantidad de iones que se transportarán cada vez que se transporte un ion de Na. Por ejemplo, la oblea 1 facilitará el transporte de 1,65 iones potasio (K^+) por cada ion Na^+ que se transporta fuera de la solución y a través de la oblea de resina.

La Tabla 2 enumera las diversas composiciones de resina y los tipos de resina y sus diferentes cantidades de transporte iónico. Los valores mostrados son la diferencia de concentración iónica entre la hora 0 y la hora 24. Los valores informados equivalen a la cantidad de iones (en ppm) que se transportaron (eliminaron) de la solución durante un período de 24 horas. Por ejemplo, utilizando la oblea 1, se eliminaron de la solución 2572,15 ppm (o mg/l) de Na^+ en 24 horas.

Conclusión

Aunque el sistema se encuentra actualmente en una etapa temprana de desarrollo con la miniaturización en curso, el sistema se empleará inicialmente completamente fuera del cuerpo del usuario. Esto es para asegurar la confiabilidad de la operatividad antes de que la unidad sea implantada total o parcialmente. Una vez probado, el sistema se miniaturizará hasta el punto de que será lo suficientemente pequeño para una implantación parcial o completa, y se podrá colocar en uno de varios lugares dentro del cuerpo humano. A modo de ejemplo, la unidad podría colocarse en el cuerpo humano cerca de un riñón existente (sano o enfermo) o en lugar de un riñón extirpado intraabdominalmente. En algunas realizaciones, ciertos subcomponentes podrían colocarse por vía subcutánea con el resto situado externamente. En otras realizaciones, ciertos subcomponentes podrían colocarse por vía subcutánea y el resto situado intraabdominalmente. En otras realizaciones más, ciertos componentes podrían colocarse externamente, ciertos componentes por vía subcutánea y ciertos componentes por vía intraabdominal. En aún otras realizaciones, los subcomponentes podrían colocarse externamente con el resto situado intraabdominalmente. La colocación final del dispositivo, o la decisión sobre qué componentes se colocan internamente y cuáles externamente para un paciente determinado es una decisión médica, cuyos criterios están más allá del alcance de esta patente. Debe apreciarse con todas estas posibles variaciones que cada una está de acuerdo y dentro del alcance de la presente invención.

El dispositivo finalmente disminuirá la frecuencia de la diálisis, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis para alguien que ya está en diálisis. Asimismo, el dispositivo podría usarse para proporcionar una función complementaria para retrasar la necesidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal. Línea de fondo, se puede utilizar en muchas fases de la atención del paciente.

La unidad de EDI de oblea múltiple de la invención puede encontrar usos en varias aplicaciones donde las separaciones selectivas son importantes, incluida la fabricación de alimentos, el tratamiento de aguas, otras aplicaciones biomédicas, etc. Asimismo, la unidad de EDI única de la invención podría usarse para otras enfermedades además de una pérdida global de transporte, tales como en la enfermedad renal crónica o la enfermedad renal en etapa terminal. De manera específica, la tecnología podría usarse en pacientes con trastornos individuales del transporte de iones donde se requiere la excreción de la modulación individual (o en cualquier combinación) de sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo o bicarbonato.

Si bien lo anterior se refiere a realizaciones de la presente invención, se pueden idear otras y más realizaciones de la invención y el alcance de la misma está determinado por las siguientes reivindicaciones.

Glosario

permeado: en un sistema de separación de membrana impulsado por presión, lo que pasa a través de las aberturas o intersticios de una membrana de permeación de líquidos.

retenido: en un sistema de separación de membrana impulsado por presión, lo que se retiene, por ejemplo, mediante una membrana porosa de permeación de líquidos.

diluido: en electrodesionización, el fluido en un primer lado de una membrana de separación del que se van a eliminar las impurezas.

concentrado: en la electrodesionización, la corriente de fluido en el segundo lado de una membrana de separación en el que se van a recibir los componentes seleccionados. En un sistema de separación por membrana impulsado por presión, la corriente de fluido en un lado de la membrana de separación de la que se eliminarán los componentes seleccionados.

corriente de diluido: en la electrodesionización, una de las dos corrientes de fluido de las que se van a eliminar o se han eliminado los componentes (por ejemplo, impurezas).

corriente de concentrado: en electrodesionización, la otra de las dos corrientes de fluido en la que se van a recibir o se han recibido los componentes (por ejemplo, impurezas).

dializado: (1) El fluido que se usa en el otro lado de la membrana durante la diálisis para eliminar las impurezas. (2) El fluido y los solutos en un proceso de diálisis que fluyen a través del dializador y no pasan a través de la membrana semipermeable, que se desecha junto con las sustancias tóxicas eliminadas después de que fluyan hacia afuera del dializador

vena renal: una vena que drena el riñón

arteria renal: una arteria que transporta sangre desde el corazón a un riñón.

membrana CMX: una membrana que permite el transporte (permeación) de iones cargados positivamente a través de la misma, mientras rechaza el paso de iones cargados negativamente.

membrana AMX: una membrana que permite el transporte (permeación) de iones cargados negativamente a través de la misma, mientras rechaza el paso de iones cargados positivamente.

membrana BMX: una membrana que rechaza el paso a través de la misma de iones cargados tanto positiva como negativamente.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de riñón artificial dispuesto para recibir un flujo de sangre, comprendiendo el dispositivo de riñón artificial:

una primera unidad de electrodesionización que comprende una primera pila de electrodesionización;
una segunda unidad de electrodesionización que comprende una segunda pila de electrodesionización;
en donde la primera y la segunda pila de electrodesionización comprenden cada una:

una primera cámara de flujo exterior en un primer límite externo de la unidad en un primer lado de la pila y junto a un primer electrodo exterior en el primer límite externo de la unidad, una segunda cámara de flujo exterior en un segundo lado de la pila y junto a un segundo electrodo exterior en un segundo límite exterior de la unidad, en donde la pared interior de la primera cámara de flujo exterior comprende una primera membrana iónica dispuesta paralela y separada del primer electrodo exterior, y la pared interior de la segunda cámara de flujo exterior comprende una segunda membrana iónica dispuesta paralela y separada del segundo electrodo exterior;

cámaras de flujo interiores (510, 512, 514) definidas por una pluralidad de membranas de separación, en donde una pluralidad de cámaras de flujo interiores (510, 512, 514) están rellenas de obleas de resina que tienen capacidades específicas de transporte de iones y en donde las cámaras de flujo interiores alternas son columnas de diluido que están rellenas de obleas de resina;

y uno o más electrodos dispuestos dentro de cada una de las cámaras de flujo rellenas de obleas de resina;

en donde el dispositivo de riñón artificial comprende además:

una o más fuentes de alimentación para aplicar selectivamente un voltaje a uno o más de los electrodos de las pilas de electrodesionización primera y segunda;

sensores (216A-D) configurados para medir concentraciones de iones en la sangre;

un módulo de control (220) configurado para controlar, en función de las concentraciones de iones medidas por los sensores (216A-D), los voltajes aplicados a uno o más electrodos de las unidades de electrodesionización primera y segunda y/o el flujo de sangre, de modo que el flujo de sangre se dirija hacia, o esté dispuesto para desviar uno o ambos de, las unidades de electrodesionización primera y segunda; y

una disposición en serie de una unidad de ultrafiltración (112), una unidad de nanofiltración (114) para la separación selectiva de glucosa de la urea, la primera unidad de electrodesionización, la segunda unidad de electrodesionización y una unidad de ósmosis inversa (118) para la gestión del agua;

en donde:

la unidad de ultrafiltración (112) está dispuesta para recibir un torrente sanguíneo, usar una membrana de ultrafiltración para separar las células sanguíneas y las proteínas del torrente sanguíneo recibido para generar una primera corriente de concentrado, que comprende las células sanguíneas y proteínas separadas, y una primera corriente de permeado, suministrar la primera corriente de concentrado a un flujo de sangre que sale del dispositivo de riñón artificial, y suministrar la primera corriente de permeado a la unidad de nanofiltración (114);

la unidad de nanofiltración (114) está dispuesta para recibir la primera corriente de permeado, que comprende iones, glucosa y urea, usar una membrana de nanofiltración para separar la glucosa de la primera corriente de permeado para generar una segunda corriente de concentrado, que comprende la glucosa separada y una segunda corriente de permeado, que comprende iones y urea, suministrar la segunda corriente de concentrado al flujo de sangre que sale del dispositivo de riñón artificial, y suministrar la segunda corriente de permeado a la primera unidad de electrodesionización;

la primera unidad de electrodesionización está dispuesta para recibir la segunda corriente de permeado, para generar una primera corriente de diluido y una tercera corriente de concentrado, para suministrar la primera corriente de diluido a la segunda unidad de electrodesionización, suministrar la tercera corriente de concentrado a un flujo de orina que sale del dispositivo de riñón artificial;

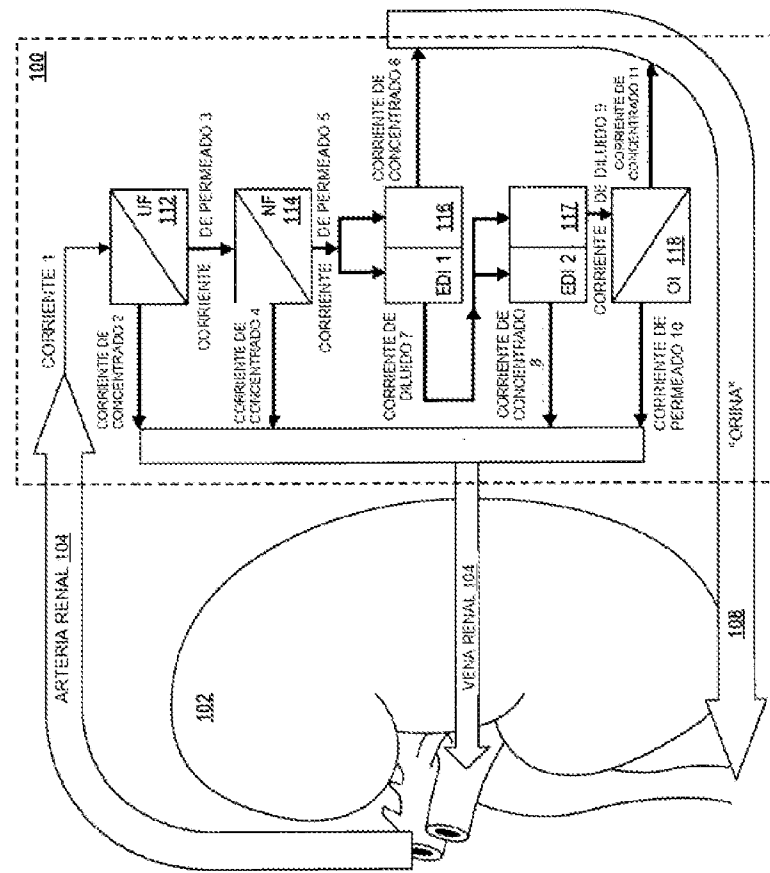
la segunda unidad de electrodesionización está dispuesta para recibir la primera corriente de diluido, generar una segunda corriente de diluido y una cuarta corriente de concentrado, suministrar la segunda corriente de diluido a la unidad de ósmosis inversa (118), suministrar la cuarta corriente de concentrado al flujo de sangre que sale del dispositivo de riñón artificial; y

la unidad de ósmosis inversa (118) está dispuesta para recibir la segunda corriente de diluido, utilizar una membrana de ósmosis inversa para generar una tercera corriente de permeado, que comprende agua, y una quinta corriente de concentrado, suministrar la tercera corriente de permeado a un flujo de sangre que sale del dispositivo de riñón artificial, y suministrar la quinta corriente de concentrado al flujo de orina que sale del dispositivo de riñón artificial;

en donde las columnas de diluido de la primera unidad de electrodesionización se rellenan con diferentes obleas de resina de las columnas de diluido de la segunda unidad de electrodesionización de modo que la primera unidad de electrodesionización es selectiva para la eliminación de potasio y la segunda unidad de electrodesionización se usa para eliminar iones adicionales, tales como el sodio y el magnesio, de la sangre.

2. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 1, en donde, en la primera y/o segunda unidad de electrodesionización, dicho uno o más electrodos son porosos.

3. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 2, en donde, en la primera y/o segunda unidad de electrodesionización, dichos uno o más electrodos comprenden pantallas de malla de alambre.
- 5 4. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 1, en donde, en la primera y/o segunda unidad de electrodesionización, las membranas iónicas primera y segunda son membranas bipolares.
5. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 1, en donde, en la primera y/o segunda unidad de electrodesionización, la oblea de resina se presenta en forma de láminas prensadas de obleas de resina inmovilizadas.
- 10 6. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 1, en donde, en la primera y/o segunda unidad de electrodesionización, una primera cámara de flujo interior adyacente a la primera cámara de flujo exterior comprende una pared que comprende una membrana de intercambio aniónico dispuesta paralela y separada de la primera membrana iónica, y en donde la primera cámara de flujo interior está rellena de oblea de resina específica a un ion.
- 15 7. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 6, en donde la primera y/o segunda unidad de electrodesionización comprende una segunda cámara de flujo interior que comprende una primera pared que comprende la pared de la membrana de intercambio aniónico de la primera cámara interior, y una segunda pared que comprende una membrana de intercambio catiónico; en donde la membrana de intercambio catiónico está dispuesta paralela y separada de la membrana de intercambio aniónico.
- 20 8. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 7, en donde la primera y/o segunda unidad de electrodesionización comprende una tercera cámara de flujo interior que comprende una primera pared que comprende la membrana de intercambio catiónico de la segunda pared de la segunda cámara de flujo interior, y una segunda pared que comprende la segunda membrana iónica, en donde la tercera cámara de flujo interior se rellena con una oblea de resina específica de iones.
- 25 9. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 8, en donde, en la primera y/o segunda unidad de electrodesionización, la oblea de resina específica de ion de la tercera cámara de flujo interior es específica para un ion diferente que la oblea de resina específica de ion de la primera cámara de flujo interior.
- 30 10. El dispositivo de riñón artificial de la reivindicación 1, en donde la primera y/o segunda unidad de electrodesionización comprende, interior a dichas primera y segunda cámara de flujo exterior, tres cámaras de flujo rellenas de obleas de resina, en donde cada cámara de flujo rellena de oblea de resina tiene asociada una cámara de flujo de fluido sin resina separada, y cada cámara de flujo rellena de oblea de resina está rellena con una oblea de resina específica de iones diferentes.
- 35



LEG. 1

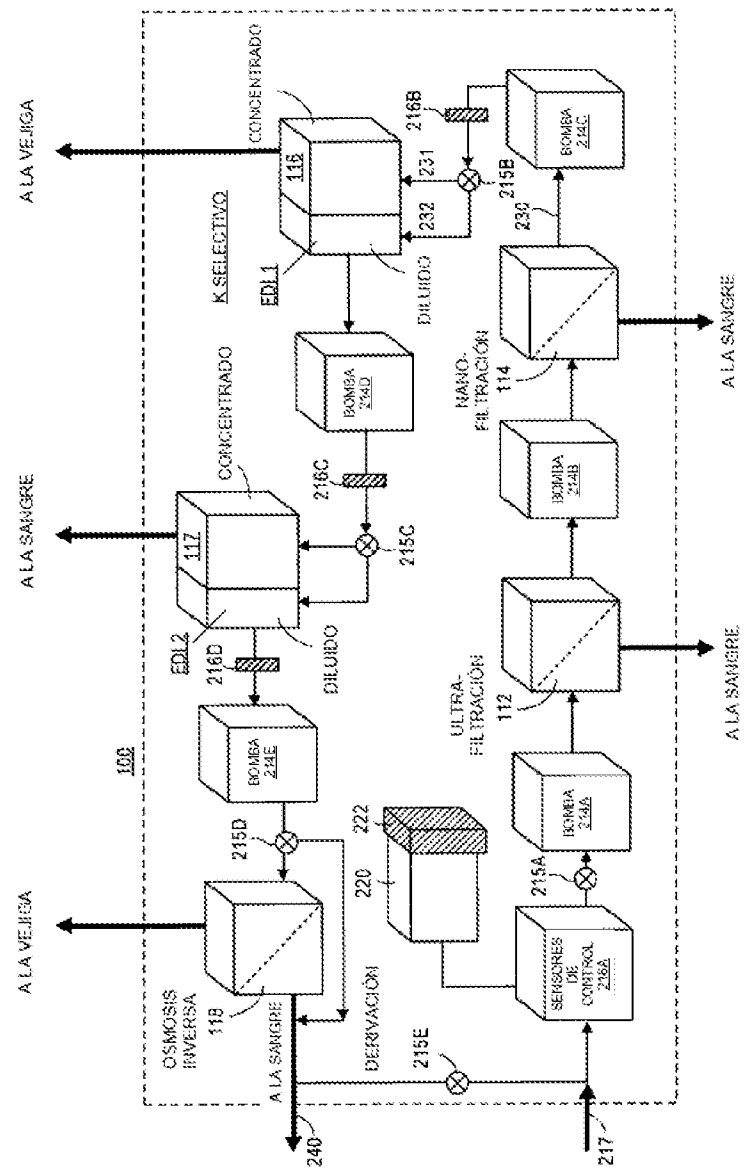


FIG. 2

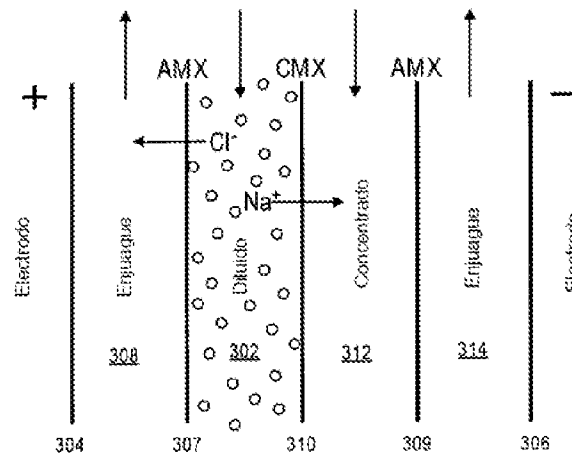


FIG. 3A

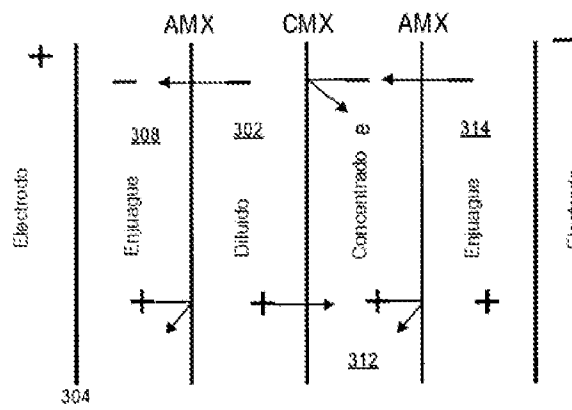


FIG. 3B

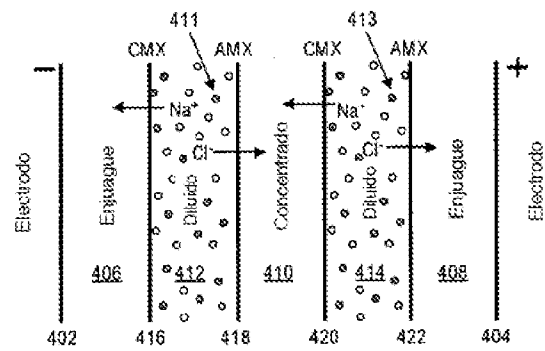


FIG. 4A

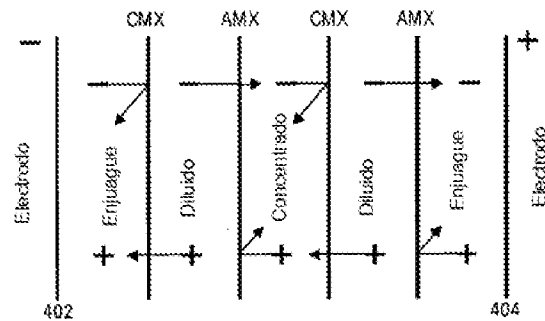


FIG. 4B

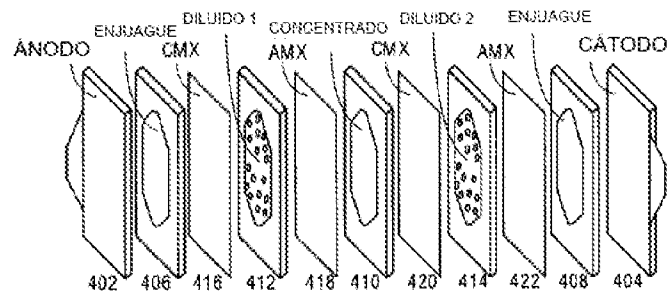


FIG. 4C

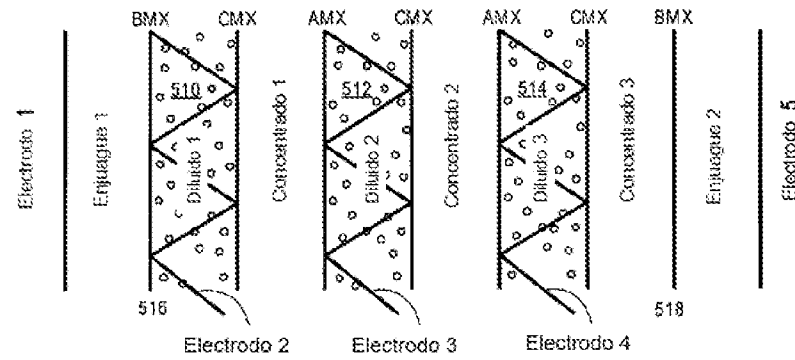


FIG. 5A

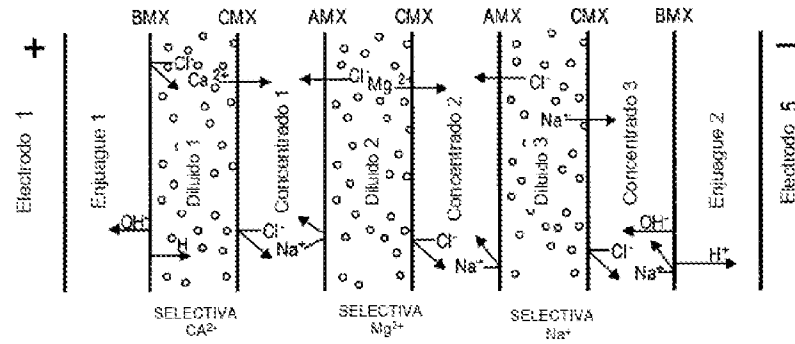


FIG. 5B

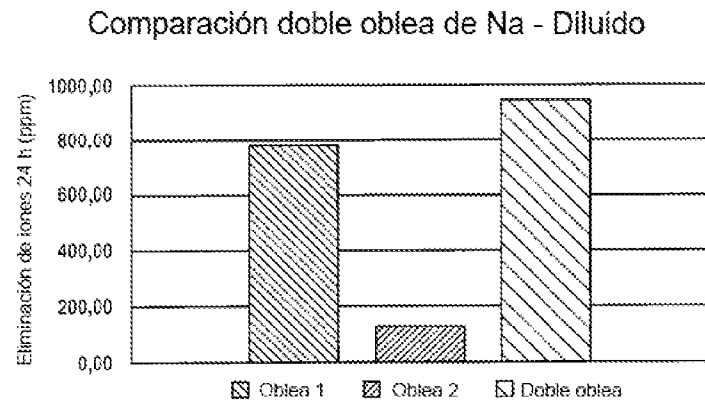


FIG. 6

Obles EDI	Composición de resina de obles	Na	K	Ca	Cl	Mg
1	Amberlite (50% IR120, 50% IRA-400)	1,00	1,65	1,94	1,04	1,65
2	Amberlite (75% IR120, 25% IRA-400)	1,00	2,39	2,62	1,33	1,47
3	Amberlite (25% IR120, 75% IRA-400)	1,00	1,17	1,60	1,00	0,00
4	Amberlite (50% IR120, 50% IRA-900)	1,00	1,61	23,01	13,5	14,61
5	Amberlite (25% IRP-69, 75% IRA-400)	1,00	1,89	2,17	1,25	1,18
6	50% DOWex Mac3, 50% Amberlite IRA0400	1,00	3,96	5,12	2,73	3,25
7	Amberlite (50% IR120, 50% FPA55)	1,00	2,60	3,77	1,55	1,32
8	Amberlite (50% IR120, 50% IRN-78)	1,00	ND	1,44	0,84	0,78
9	Amberlite (50% IR120, 50% IRA-402)	1,00	5,31	5,85	3,01	9,37
10	Amberlite (50% IRN-77, 50% IRA-402)	1,00	1,36	1,58	1,08	1,99
11	Amberlite (50% IRN-77, 50% IRA-78)	1,00	0,68	0,96	0,46	-10,25

* Las velocidades de transporte de iones se normalizan para el transporte de sodio

Tabla 1

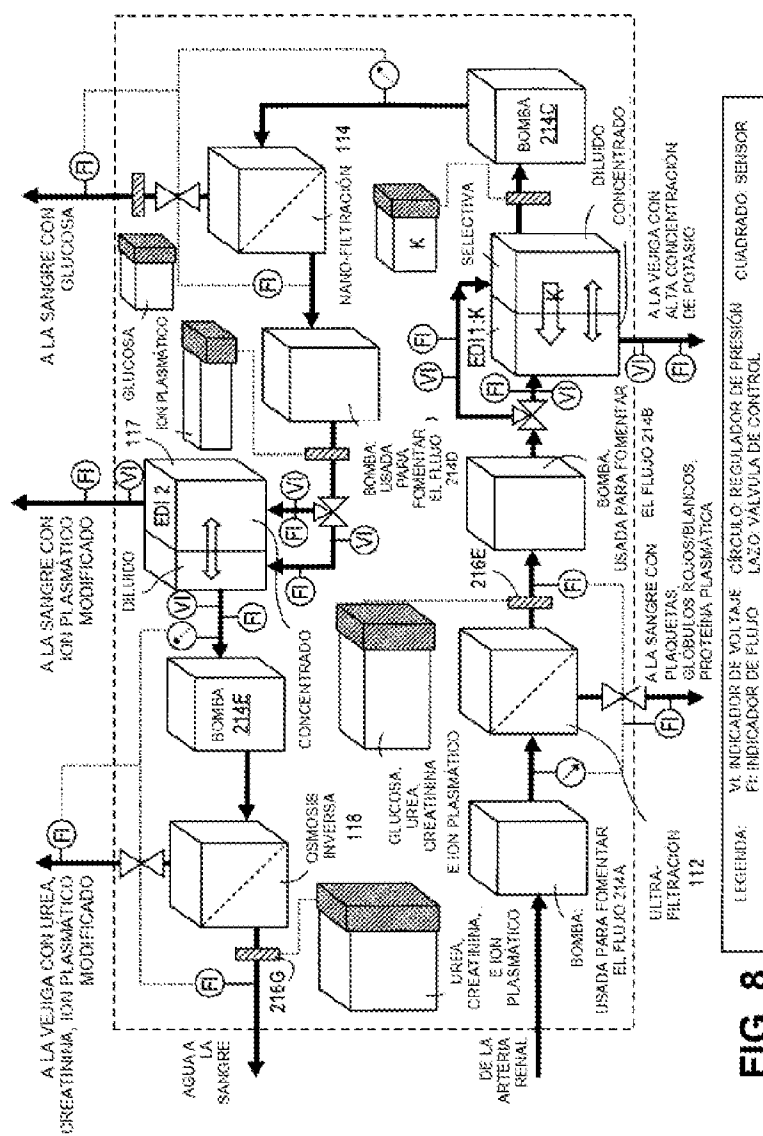
FIG. 7A

Oblea	Composición de resina de oblea	Na	K	Ca	Cl	Mg
1	Amberlite (50% IR120, 50% IRA-400)	2572,15	177,00	55,51	92,74	8,27
2	Amberlite (75% IR120, 25% IRA-400)	781,25	100,00	82,98	37,17	3,51
3	Amberlite (25% IR120, 75% IRA-400)	1773,44	100,00	104,37	40,83	4,43
4	Amberlite (50% IR120, 50% IRA-900)	122,50	8,62	126,04	113,40	2,49
5	Amberlite (25% IRP-69, 75% IRA-400)	968,75	83,57	70,32	60,41	1,85
6	50% DOWex MAc3, 50% Amberlite IRA0400	508,07	130,93	99,29	73,25	2,41
7	Amberlite (50% IR120, 50% FPA55)	112,79	103,70	114,71	54,45	0,84
8	Amberlite (50% IR120, 50% IRN-78)	1810,60	ND	97,96	120,59	1,45
9	Amberlite (50% IR120, 50% IRA-402)	290,32	85,00	70,16	44,81	1,67
10	Amberlite (50% IRN-77, 50% IRA-402)	1301,59	74,86	82,53	101,10	-0,10
11	Amberlite (50% IRN-77, 50% IRA-78)	1785,72	73,71	102,03	51,03	0,18

* Las concentraciones son en ppm

Tabla 2

FIG. 7B



8
G^K
F