



ES (19) (11) NUMERO 448029 (10) A1
(21) (22) FECHA DE PRESENTACION
11 MAYO 1976

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
Int. Cl. B01D 15/90 B01D 20/24 B01D 13/90		***

(54) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento para tratar líquidos de diálisis"

(71) SOLICITANTE (S)

BELICO S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Camurana, Mirandola, Modena, Italia

(72) INVENTOR (ES)

Leonardo Bigi

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

M. Aurell Bufiol

B 42844/gc
RI-IT

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

solicitada en España a favor de **BEILCO S.p.A.**, de nacionalidad italiana, domiciliada en Via Camurana, Mirandola, Modena, Italia, por "Procedimiento para tratar líquidos de diálisis".

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5. Esta invención se refiere en general a un procedimiento para regenerar los líquidos de diálisis utilizados en la hemodiálisis. En particular, la invención se refiere a la eliminación de urea de los líquidos de diálisis. - - - - -

10. Una de las aplicaciones prácticas más importantes de la diálisis se encuentra en el campo médico bajo el nombre de hemodiálisis. Se aplica la hemodiálisis a los pacientes urémicos para substituir temporalmente las funciones renales en la depuración de la sangre humana. Durante la hemodiálisis, la sangre que circula extracorpóreamente cede las toxinas orgánicas contenidas en la misma, tales como urea, creatinina, ácido ureico, metilguanidina etc. a un líquido
15. de diálisis a través de una membrana semipermeable apropiada.

5. da. Para obtener una transferencia efectiva de toxinas de la sangre al líquido de diálisis, es importante reducir continuamente la concentración en toxinas de este último. Se ha logrado llevando la sangre en contacto continuamente con líquido de diálisis fresco, a causa de lo cual durante un tratamiento se han utilizado entre 100 y 500 litros de líquido de diálisis con un coste de tratamiento elevado consiguiente.

10. Ultimamente, se han estudiado métodos para depurar el líquido de diálisis de las toxinas eliminadas de la sangre con vistas a su reciclaje en el proceso de hemodiálisis, obteniendo de esta forma una reducción considerable de consumo del líquido de diálisis costoso. Los métodos propuestos hasta la actualidad para regenerar el líquido de diálisis no obstante ofrecen una desventaja considerable con respecto a
15. la eliminación de urea, que constituye el principal catabolito eliminado de la sangre. Ello porque en estos procesos conocidos se degrada la urea por enzimas, en particular por la ureasa, en amoníaco y dióxido de carbono. - - - - -

20. No obstante, ambos compuestos son indeseables en el medio de hemodiálisis y a su vez deben eliminarse. El amoníaco, que es indeseable porque de por sí es tóxico, suele eliminarse por absorción sobre cribas moleculares o mediante reacción con intercambiadores iónicos. El dióxido de carbono acidula el líquido de diálisis y por lo tanto es necesario
25. eliminarlo porque se requiere un estado de alcalinidad en el medio de hemodiálisis. Suele eliminarse el dióxido de carbono pasando burbujas de un gas tal como aire o nitrógeno a

través del líquido de diálisis, lo cual limpia el diálisis de carbono del líquido. - - - - -

RESUMEN DE LA INVENCION

5. La finalidad principal de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado para eliminar urea, particularmente de un líquido de diálisis utilizado en procesos de hemodifilisis, que se realiza en una etapa única y evita la formación de otros subproductos indeseables y la necesidad de otras etapas en el proceso de preparación del líquido de diálisis. - - - - -

10. Otra finalidad de la invención es proporcionar un procedimiento económicamente ventajoso y simplificado para regenerar líquidos de diálisis utilizados en procesos de hemodifilisis. - - - - -

15. Estas y otras finalidades que se harán más evidentes en adelante en la presente se logran por un procedimiento para eliminar urea particularmente de líquidos de diálisis utilizados en los procesos de hemodifilisis, que consiste en llevar dicho líquido de diálisis en contacto con un almidón oxidado a una temperatura inferior a la temperatura de despolimerización de dicho almidón y a un pH entre 7,4 y 7,8, habiéndose sometido dicho almidón anteriormente a hinchamiento en agua, secado y posterior reducción en gránulos y en separar la fase sólida resultante del líquido de diálisis. - -

20.

BREVE DESCRIPCION DEL TITULO

La Figura 1 es un gráfico que ilustra la variación del porcentaje de urea (%) en ordenadas en función de la temperatura (t°C) en abscisas, a un pH constante. - - - - -

5. DESCRIPCION DE LA REALIZACION PREFERIDA

Por lo tanto se basa el procedimiento de la presente invención en el descubrimiento de que los polialdehídos, y particularmente el almidón oxidado, ventajosamente reducidos en gránulos, ligan la urea en forma de un producto sólido fácilmente separable del medio de diálisis líquido. - - - - -

Un factor importante en la reacción entre la urea contenida en el medio de diálisis específico y el polialdehído es el pH en el medio de reacción. Debe mantenerse este valor normalmente a un nivel de 7,4-7,8 compatible con el pH fisiológico normal. Así la elección de un polialdehído apropiado para ligar la urea está condicionada por su capacidad de reaccionar con urea a una velocidad de reacción conveniente al pH requerido de 7,4-7,8. De esta forma los polialdehídos que tengan una velocidad de reacción aceptable con urea en gamas de pH no compatibles con el valor fisiológico no son apropiados para su uso en el procedimiento de la presente invención. Así, por ejemplo, la poliacrolamina, que puede reaccionar con urea a velocidades apreciables alrededor de un pH 14, o sus copolímeros que reaccionan con urea a valores de pH alrededor de 2,0, han resultado poco apropiados para

ra su uso en el procedimiento de la presente invención. - -

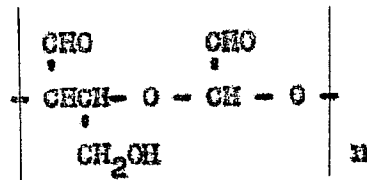
5. Ahora se ha encontrado que se obtienen resultados excelentes en la eliminación de urea de un líquido de diálisis que origina de un proceso de hemodiálisis utilizando un polialdehído consistente en un almidón oxidado como agente ligante de la urea. También se ha encontrado que cuanto mayor es el grado de oxidación del almidón, o sea, su contenido de grupos de aldehídos, tanto mejor es la capacidad del oxialmidón de ligar la urea bajo las condiciones requeridas de reacción en el medio líquido de diálisis. - - - - -

10.

Ventajosamente, el oxialmidón contiene de 2,5-3 grupos de aldehído por unidad periódica de su estructura polimérica. - - - - -

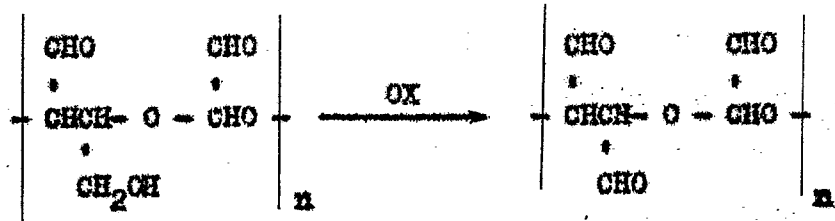
15. En una realización preferida del procedimiento según la presente invención, se prepara el oxialmidón de la siguiente manera. Se utiliza como sustancia de partida un oxialmidón, por ejemplo un oxialmidón obtenible en el comercio de la Mals Corporation bajo la marca SURESTAR 190 y tiene la siguiente fórmula probable correspondiente a un almidón de dialdehído. - - - - -

20.



Se somete este oxialmidón a otra reacción de oxidación

ción para obtener un almidón con una fórmula probable correspondiente a un almidón de trialdehído. La ecuación de reacción de oxidación es la siguiente: - - - - -



- Se realiza la reacción de oxidación preferentemente de la siguiente manera: se protegen los grupos de aldehído en el oxialmidón con dinitrofenilhidracina, y entonces se realiza la oxidación en una suspensión acuosa ligeramente acidulada por la adición de ácido acético. Se trata la suspensión con sulfato cérico de amonio a una temperatura de 50°C con agitación constante, hasta que el color amarillo anaranjado inicial desaparece. Se filtra el producto obtenido y se lava con agua destilada hasta la desaparición del color. Entonces se elimina la dinitrofenilhidracina utilizando una solución de bicarbonato potásico en etilenglicol acuoso, de acuerdo con el método dado en Aust. J. Chem. (1968) 21,271. El producto así obtenido tiene la forma de un polvo fino impalpable. En esta forma el producto no es apropiado para su uso, por ejemplo, en un cartucho depurador de líquido de diálisis, ya que éste se atascaría fácilmente. Por lo tanto es necesario convertir el polvo en un producto granuloso apropiado para su uso en cartuchos depuradores. Ahora se ha descubierto que el oxialmidón en forma de polvo puede granularse ventajosamente de la manera siguiente: se coloca el
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.

5. polvo en agua en un recipiente cerrado a 80°C durante 4 horas, después de lo cual mientras el producto todavía está en lienta se separa por filtración. Se obtiene un producto de consistencia pastosa y se seca en un horno a 50-60°C, durante 12 horas. Después de secado, se obtiene un producto duro que puede reducirse con tijeras o un martillo a una granulometría hasta del orden de aproximadamente 0,5-1 cm. - - - -

10. Se ha sometido el almidón oxidado granular preparado según se ha descrito a ensayos en la eliminación de urea de un líquido de diálisis, para determinar la gama óptima de temperaturas para la reacción de adición de urea. Se dan los resultados de estos ensayos en el gráfico de la Figura 1. -

15. Este gráfico ilustra el porcentaje de urea (%) extraído del líquido de diálisis por reacción con el oxialmidón según la invención en función de temperatura (t°C) a pH constante. Con referencia al gráfico ilustrado en la Figura 1, una gama preferida de temperaturas es de 35 a 50°C, siendo 41°C una temperatura aún más preferida. Se indica que el límite superior de temperatura en función del pH a que puede utilizarse el oxialmidón según la presente invención es de 20. 55°C, a cuya temperatura el oxialmidón empieza a despolimerizarse substancialmente y a introducir substancias extrañas en el líquido de diálisis. Las temperaturas inferiores a 25. 35°C son indeseables ya que la reactividad del oxialmidón frente a la urea se vuelve demasiado baja y por lo tanto antieconómica. - - - - -

La temperatura de 41°C es particularmente importante ya que permite una velocidad de reacción entre la urea y el oxialmidón que es suficientemente buena (permitiendo una eliminación de urea de aproximadamente un 42% según se ve en la gráfica de la Figura 1) y también evita una etapa de enfriamiento intenso con el uso consiguiente de equipo costoso, ya que esta temperatura es relativamente cerca a la temperatura fisiológica normal. Además, evitando el uso de dispositivos de enfriamiento, que podrían fallar por ejemplo durante un proceso de hemodiálisis con consecuencias evidentes para el paciente, aumenta considerablemente la seguridad del paciente. - - - - -

Se utiliza ventajosamente el almidón oxidado granular preparado según la presente invención en los procesos de hemodiálisis con recirculación del líquido de diálisis. Preferentemente se realiza la hemodiálisis con un líquido de diálisis con una elevada reserva de alcalinidad. La reserva de alcalinidad del líquido de diálisis sirve para elevar el pH del paciente, que comienza la diálisis normalmente a un pH de 7,2, hasta el pH fisiológico del orden del 7,4-7,8. Además, la basicidad inicial del líquido de diálisis garantiza el pH requerido incluso en las últimas etapas de regeneración del líquido de diálisis. Se alimenta el líquido de diálisis que sale del proceso de hemodiálisis a la etapa de regeneración. En esta etapa, se hace pasar el líquido, con un caudal de aproximadamente 400 cm³ / litro/minuto en contacto con aproximadamente medio kilogramo de polialdehído en forma

de almidón oxidado según la presente invención. Esta cantidad de polialdehído es suficiente para tratar el líquido de diálisis durante doce horas. Después de tratamiento con el oxialmidón según la presente invención, el líquido de diálisis se encuentra substancialmente libre de urea. - - - - -

Ventajosamente puede asociarse la etapa de eliminación de urea con una etapa de eliminación de las restantes toxinas originarias de la sangre, tales como el ácido úrico, la creatinina, etc. Pueden eliminarse estas toxinas de manera conocida, por ejemplo poniendo el líquido de diálisis en contacto con carbón activado u otros varios absorbentes. De esta manera se depura completamente el líquido de diálisis y está listo para reciclarse al proceso de hemodilisis. - - -

De la descripción dada arriba es evidente que el método según la presente invención logra los efectos indicados. En este respecto, con el presente procedimiento se elimina la urea en una etapa única por una reacción química y realizada fácilmente con el uso de un polialdehído, particularmente almidón oxidado, para dar un producto sólido que es separable fácilmente de la solución de diálisis. Este procedimiento evita la degradación de urea en subproductos perjudiciales al cuerpo y que han de eliminarse. El procedimiento de eliminación de urea de la presente invención se combina ventajosamente con un proceso de regeneración de líquido de diálisis haciendo que este proceso sea sencillo y de rápida realización y particularmente económico. En este respecto, el uso del método rápido de eliminación de urea de la presen

te invención permite reducir el consumo global de líquido de diálisis en un proceso de hemodiálisis de recirculación a 10 litros o menos. - - - - -

5. El siguiente ejemplo ilustra una realización preferida de la presente invención. - - - - -

Ejemplo:

10. Se utilizan 500 gramos de un almidón oxidado preparado de acuerdo con el método arriba especificado para formar un lecho que tiene un diámetro de base de 84 mm y una altura de 150 mm, en un cartucho depurador. - - - - -

15. Se hace pasar una corriente de líquido de diálisis agotado a través de este lecho con un caudal de aproximadamente 500 ml/min. a una temperatura de 41°C. Se obtiene una eliminación de urea de un 1,5% en peso del almidón oxidado. La cantidad eliminada de urea corresponde aproximadamente a un 42% en peso de la cantidad inicial de urea contenida en el líquido agotado que penetra en el cartucho. - - - - -

N O T A

20. Se declara de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para tratar líquidos de diálisis,

y más particularmente para la eliminación de urea de los líquidos de diálisis utilizados en procesos de hemodiálisis, caracterizado porque consiste en llevar dicho líquido de diálisis en contacto con almidón oxidado a una temperatura inferior a la temperatura de despolimerización de dicho almidón y a un pH de entre 7,4 y 7,8, habiéndose sometido dicho almidón previamente a hinchamiento en agua, secado y reducción subsiguiente en gránulos, y en separar la fase sólida resultante del líquido de diálisis. - - - - -

5.

10.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho almidón oxidado contiene de 2,5-3 grupos de aldehído por unidad periódica del polímero de almidón.

15.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el contacto entre el líquido de diálisis y el almidón oxidado tiene lugar a una temperatura del orden de 35-50°C. - - - - -

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha temperatura es de 41°C. - - - - -

20.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza el hinchamiento de dicho almidón oxidado en agua aproximadamente a 80°C durante un período de cuatro horas. - - - - -

6.- "PROCEDIMIENTO PARA TRATAR LIQUIDOS DE DIALISIS".

Todo ello conforme se describe y reivindica en la

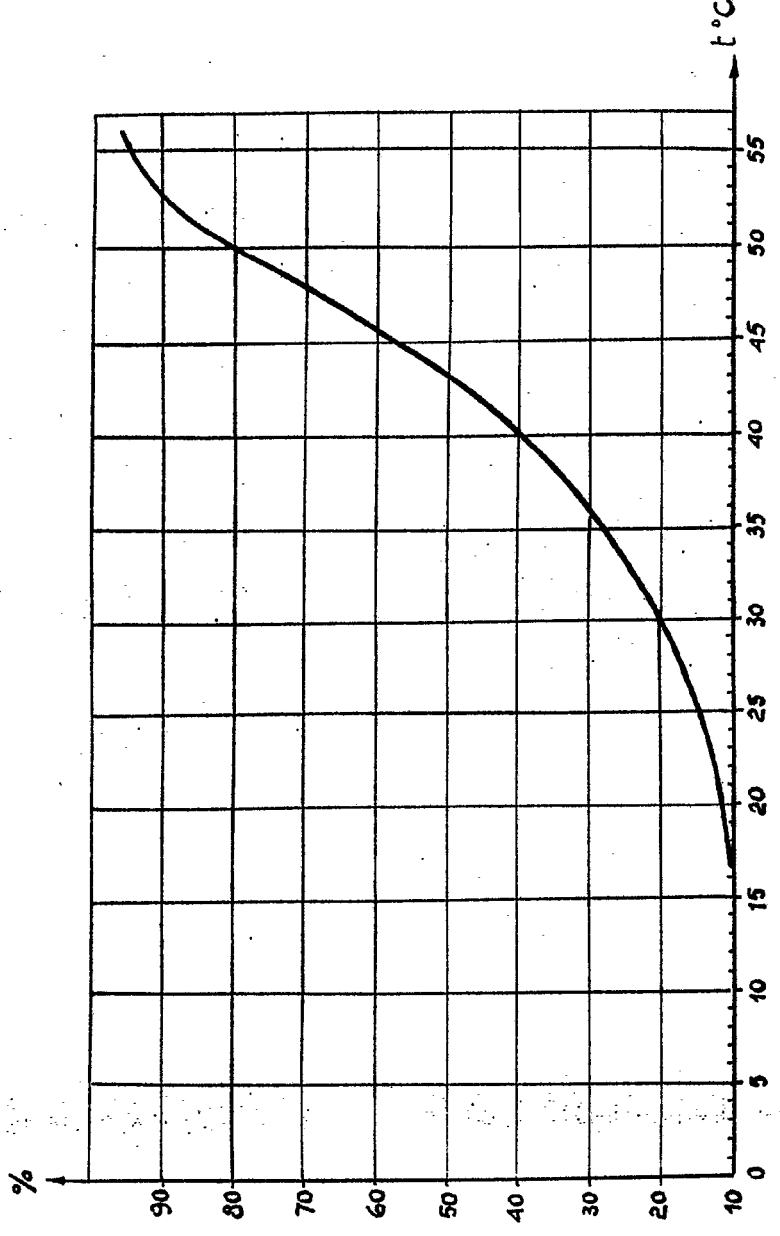
presente memoria que consta de doce hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, y de una lámina de dibujos que la ilustra.

BARCELONA, 11 MAYO 1976

P. A. M. CURELL SUÑOL

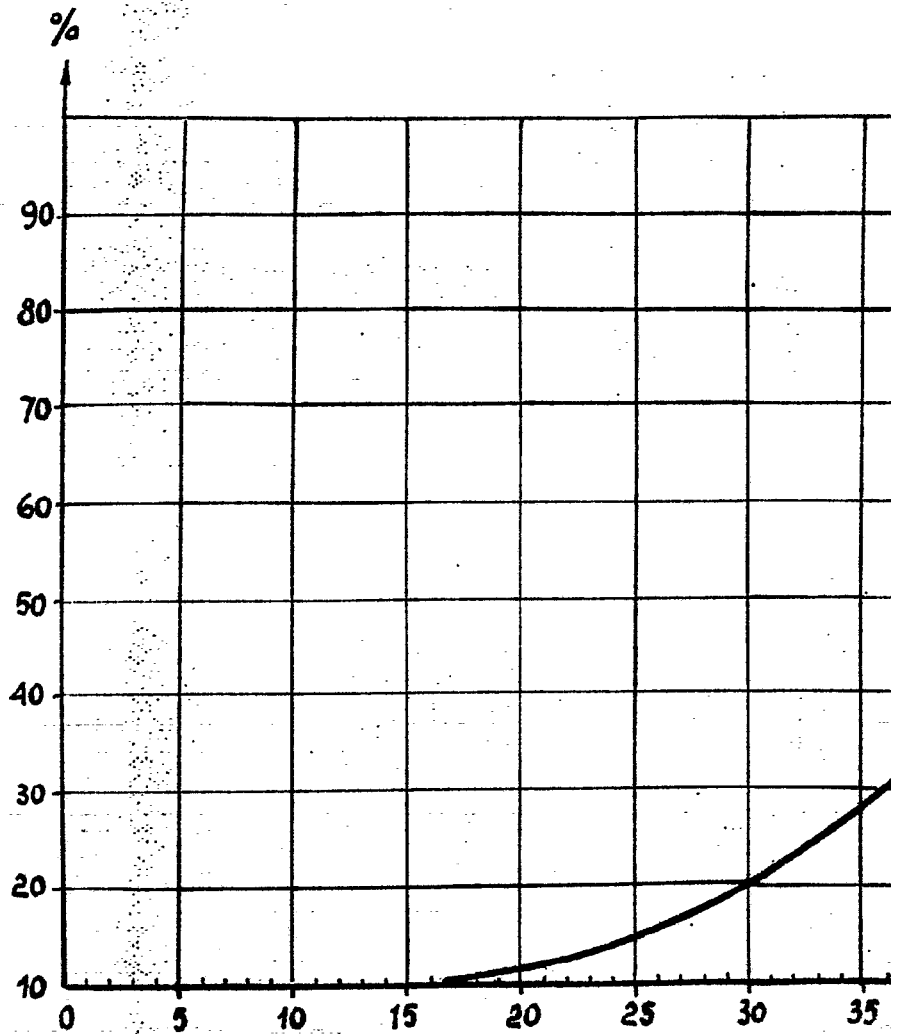


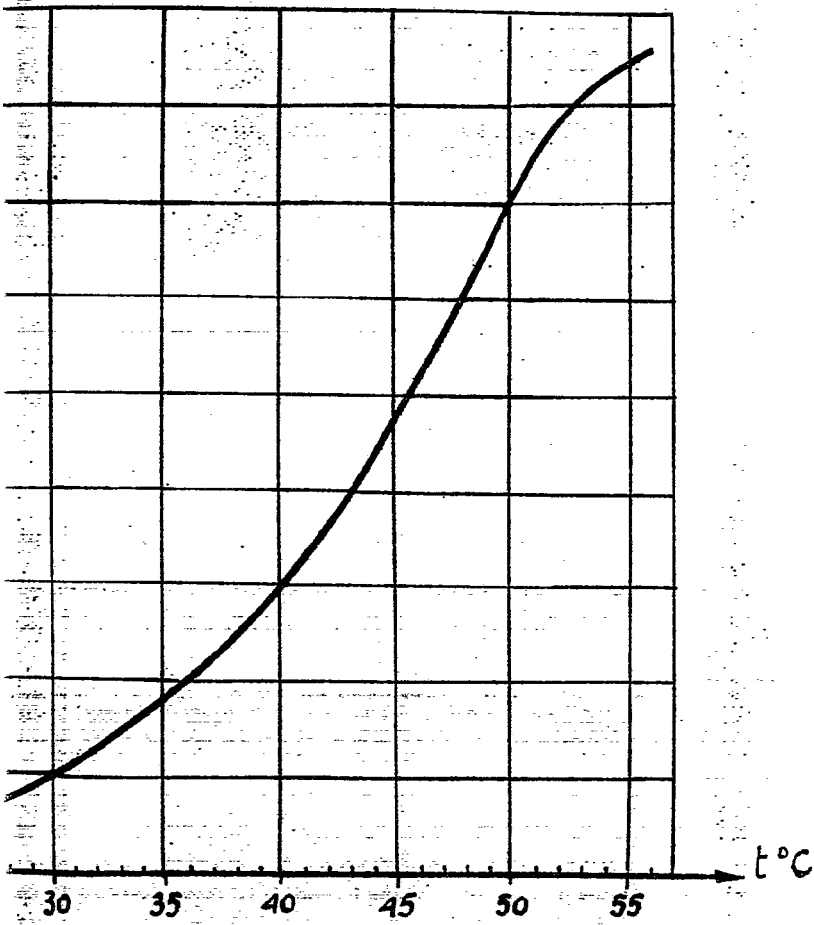
maf.



BADENOSA, 11 MAYA 1976
P.A. A. CUNIL PEREZ

Abundant





BARCELONA, 11 MARO 1976

P. A. C. CIBELI 1976

Alvaredo