



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	448037	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION	11 MAYO 1976	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		3409 A/75	12 Mayo 1975		Italia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		Int. Cl. B01D	15/00 20:32-02 / 2010 3/00		- - -

64	TITULO DE LA INVENCION
	"Método de tratamiento de líquidos de diálisis"

71	SOLICITANTE (S)
	BELCO S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Via Camurana, Mirandola, Modena, Italia

72	INVENTOR (ES)
	Leonardo Bigi

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curelli Sufol

42884/bug
EX-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 BELLCO S.p.A., de nacionalidad italiana, domiciliada en Via Camurana, Mirandola, Modena, Italia, por "Método de tratamiento de líquidos de diálisis", con prioridad de la solicitud italiana 3409 A/75 de fecha 12 Mayo 1975. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5. Esta invención se refiere a un método para regenerar los líquidos de diálisis utilizados en la hemodiálisis. En particular la invención se refiere a la eliminación de amoniaco de los líquidos de diálisis. - - - - -

10. Los métodos de regeneración para los líquidos de diálisis utilizados en los procesos de hemodiálisis comprenden notablemente una etapa de eliminación de urea, siendo la urea el principal catabolito retirado de la sangre. Generalmente se elimina la urea degradando la urea por enzimas, en particular por ureasa, en amoniaco y dióxido de carbono. - - - - -

Estos subproductos de la degradación de la urea son

indeseables en el medio de hemodíalisis y por lo tanto deben eliminarse. - - - - -

5. Se elimina el amoniaco, que es perjudicial por su toxicidad, en los métodos utilizados actualmente por la absorción sobre cribas moleculares o por reacción con intercambiadores iónicos. - - - - -

RESUMEN DE LA INVENCION

10. La finalidad principal de la presente invención es proporcionar un nuevo método para la eliminación de amoniaco de los líquidos de diálisis que es particularmente efectivo y ofrece una máxima seguridad en cuanto a la pureza del líquido de diálisis producido. - - - - -

15. Se logran estas finalidades por un método para la eliminación de amoniaco de un líquido de diálisis en el que el amoniaco es un subproducto formado por la degradación enzimática de urea, consistiendo dicho método en llevar dicho líquido de diálisis que contiene el amoniaco en contacto con un polialdehído a una temperatura inferior a la temperatura de despolimerización de dicho polialdehído y a un pH de entre 7,4 y 7,8,
20. y en separar un producto sólido resultante de dicho líquido de diálisis. - - - - -

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico que ilustra en ordenadas el porcentaje de amoniaco eliminado con oxialmidón en función

del tiempo de contacto (en abscisas), en horas; y - - - - -

la Figura 2 es una vista esquemática de un cartucho depurador para un líquido de diálisis agotado. - - - - -

DESCRIPCION DE UNA REALIZACION PREFERIDA

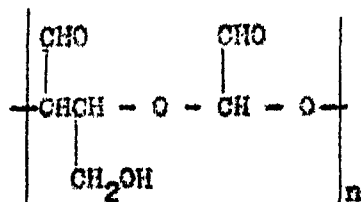
5. Un factor importante en la reacción entre el amoníaco contenido en el medio de diálisis específico y el polialdehído es el pH en el medio de reacción. Este valor debe mantenerse a un nivel de 7,4 - 7,8 compatible con el pH fisiológico normal. Así la elección de un polialdehído apropiado para ligar el amoníaco está condicionado por su capacidad de reaccionar con el amoníaco a una velocidad de reacción conveniente al pH requerido. Así los polialdehídos que tengan una velocidad de reacción aceptable con amoníaco en gases de pH no compatibles con el valor fisiológico no son apropiados. Ahora se ha encontrado que se obtienen resultados excelentes en la eliminación del amoníaco formado en un líquido de diálisis que se deriva de un proceso de hemodiálisis por la degradación enzimática de la urea, utilizando un polialdehído consistente en un almidón oxidado como agente ligante del amoníaco. También se ha encontrado que cuanto mayor es el grado de oxidación del almidón, o sea, su contenido en grupos de aldehído, tanto mejor es la capacidad del oxialmidón de ligar el amoníaco bajo las condiciones de reacción requeridas en el medio líquido de diálisis. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.
25. Ventajosamente, el oxialmidón contiene de 2 a 3 gr

pos de aldehído por unidad periódica de su estructura polimérica. -----

En una realización preferida del método según la presente invención, se prepara el oxialmidón de la siguiente manera. -----

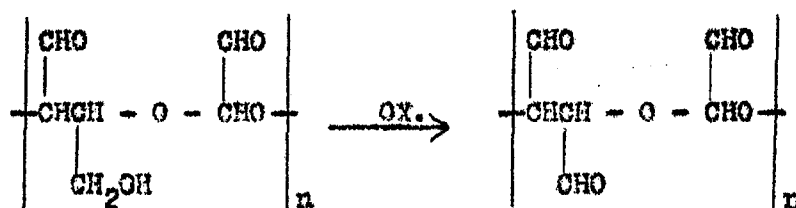
5.

Se utiliza como sustancia de partida un oxialmidón, por ejemplo el que se obtiene comercialmente de la Mills Corporation bajo la marca SUMSTAR 190, y tiene la siguiente fórmula probable correspondiente a un almidón de dialdehído.-----



10.

Se somete este oxialmidón a otra reacción de oxidación para obtener un almidón con una fórmula probable correspondiente a un almidón de trialdehído. La ecuación de reacción de oxidación es la siguiente: -----



15.

Se realiza la reacción de oxidación preferentemente de la manera siguiente: 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 del ácido acético. Se trata la suspensión con el sulfato cérico de amonio a una temperatura de 50°C con agi tación constante hasta que el color amarillo anaranjado inicial desaparece. Se filtra el producto obtenido y se lava con agua destilada hasta la desaparición del cerio. 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 impalpable fino. En esta forma, el
5. 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 granular apropiado para su uso en cartuchos depuradores. Ahora se ha descubierto que el oxialmidón en polvo puede
10. granularse ventajosamente de la manera siguiente: se coloca el polvo en agua en un recipiente cerrado a 80°C durante 4 horas, después de lo cual mientras el producto todavía está caliente se separa por filtración. Se obtiene un producto de consisten
15. cia pastosa y se seca en un horno a 50-60°C durante 12 horas. Después de secado, se obtiene un producto duro que puede redu
20. cirse con tijeras o un martillo a una granulometría basta del orden de aproximadamente 0,5 - 1 cm. - - - - -

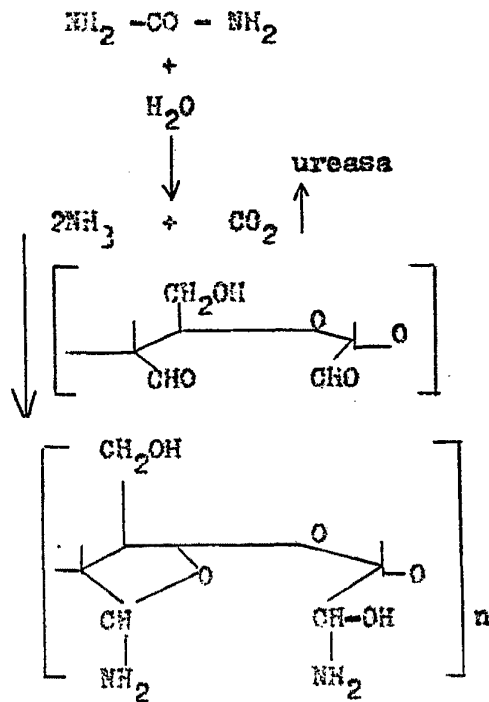
- Se ha sometido un almidón oxidado granular preparado según se ha descrito a ensayos en la eliminación de amoníaco derivado de la degradación enzimática de urea de un líquido de diálisis, para determinar la gama óptima de temperaturas para la reacción de adición del amoníaco. - - - - -
- 25.

Estos ensayos ilustran que la temperatura más apropiada al efecto es de unos 33°C - 41°C. - - - - -

- El gráfico acompañante ilustra la cantidad de amoníaco extraída del líquido de diálisis (mg^g) por reacción con un oxialmidón según la invención en función del tiempo de contacto, a un pH constante de 7,8 y a una temperatura de 33°C.
5. Se indica que el límite de temperatura superior en función del pH a que se puede utilizar el oxialmidón según la presente invención es de 55°C, a cuya temperatura el oxialmidón empieza a despolimerizarse substancialmente o a introducir substancias extrañas en el líquido de diálisis. Se utiliza ventajosamente el almidón oxidado granular según la presente invención en los procesos de hemodíalisis con recirculación del líquido de diálisis. Preferentemente se realiza la hemodíalisis 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 de la gama de 7,4 - 7,8. Además, la basicidad inicial del líquido de diálisis garantiza el pH requerido en la posterior etapa de regeneración del líquido de diálisis. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

- Se alimenta el líquido de diálisis que sale del proceso de hemodíalisis a la etapa de regeneración. En esta etapa, se hace pasar el líquido con un caudal de aproximadamente 400 cm³ - 1 litro/minuto en contacto con aproximadamente 100 mg de ureasa y entonces con 350 g de polialdehído en forma de almidón oxidado. - - - - -
- 25.

Esta cantidad de polialdehído es suficiente para tratar el líquido de diálisis durante 12 horas. La degradación de urea y eliminación de amoníaco por un almidón oxidado puede representarse por las siguientes ecuaciones. - - - - -



5. Después de tratamiento con el oxialmidón según la invención, el líquido de diálisis se encuentra substancialmente libre de amoníaco. Además, si por accidente no se ha descompuesto toda la urea contenida en el líquido de diálisis a regenerar por la acción de la ureasa, en las condiciones arriba citadas
10. utilizadas en el contacto entre el líquido de diálisis y el oxialmidón para la eliminación de amoníaco, el oxialmidón también puede eliminar la urea no degradada restante tal como han ilustrado estudios paralelos realizados por el solicitante. -

Así se garantiza un nivel de depuración máximo para

el líquido de diálisis para su recirculación en el proceso de hemodiálisis, con un aumento consiguiente de seguridad para el paciente. - - - - -

5. A continuación se da un ejemplo de una realización preferida dado al efecto de mayor comprensión de la presente invención. - - - - -

EJEMPLO:

10. Se utilizan 500 gramos de un almidón oxidado preparado de acuerdo con el método arriba citado para formar un lecho que tiene un diámetro de base de aproximadamente 84 mm y una altura de aproximadamente 150 mm en un cartucho depurador. Se hace pasar un líquido de diálisis agotado procedente de un proceso de hemodiálisis a un caudal de aproximadamente 500 ml/minuto primero en contacto con aproximadamente 130 mg de ureasa y luego a través del lecho de almidón oxidado a una temperatura de 41°C. - - - - -

20. Después de un período de depuración de 4 horas durante el cual se recircula el líquido de diálisis en el cartucho depurador, la cantidad de amoníaco eliminada sube a un 77% en peso del contenido inicial en amoníaco del líquido de diálisis. Esta cantidad corresponde al 0,5% en peso del almidón oxidado utilizado. - - - - -

Después de 7 horas se logra una eliminación completa del amoníaco. - - - - -

Ventajosamente el método de la presente invención puede asociarse con una etapa de eliminación de las toxinas restantes originarias de la sangre, tales como el ácido ureico, 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 hemodiálisis. Una realización ventajosa del método para regenerar un líquido de diálisis que comprende una etapa de eliminación de amoníaco según la presente invención se realiza en un cartucho depurador ilustrado en la Figura 2. El cartucho consiste en un recipiente subestancialmente cilíndrico 1 dotado de una entrada 2 para líquido de diálisis y una salida 3. Dentro del recipiente 1 se disponen una encima de otra, una capa 4 de 130 mg de ureasa, una capa 5 de 350 g de oxialmidón, una capa 6 de 500 g de carbón activado y una capa 7 de 500 g de silicato de aluminio. -

De la descripción arriba dada es evidente que el proceso según la presente invención logra las finalidades declaradas. En este aspecto, en el presente método se desdobra la urea en 2NH_3 y en CO_2 por la ureasa. Se elimina el amoníaco por una reacción química con el oxialmidón que da un producto sólido fácilmente separable de la solución de diálisis. Puede eliminarse el dióxido de carbono de manera convencional en un degasificador apropiado y se eliminan con carbono los iones de fosfato y otras toxinas de naturaleza orgánica. - - - - -

N O T A

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

REIVINDICACIONES

5. 1.- Método de tratamiento de líquidos de diálisis, y más particularmente para la eliminación de amoníaco de un líquido de diálisis, en el que el amoníaco es un subproducto formado por la degradación enzimática de la urea, caracteriza do porque comprende poner dicho líquido de diálisis que contie ne amoníaco en contacto con un polialdehído a una temperatura inferior a la temperatura de despolimerización de dicho polial dehído y a un pH de entre 7,4 y 7,8 y separar un producto sólido resultante de dicho líquido de diálisis. - - - - -
10. 2.- Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho polialdehído es un almidón oxidado que contiene 2-3 grupos de aldehído por unidad periódica de su estructura polimérica. - - - - -
15. 3.- Método según la reivindicación 2, caracterizado porque se efectúa dicho contacto entre el líquido de diálisis y el almidón oxidado aproximadamente a 38°C - 41°C. - - - - -
20. 4.- Método según la reivindicación 2, caracterizado porque se somete dicho almidón oxidado, antes de dicho contac to con el líquido de diálisis, a hinchamiento en agua aproxima damente a 80°C durante cuatro horas y luego a secado y reduc-

ción en grafulos. - - - - -

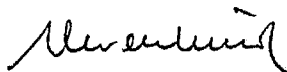
5. 5.- Método de tratamiento de líquidos de diálisis, y más particularmente para la eliminación de urea de un líquido de diálisis utilizado en un proceso de hemodiálisis, que comprende una etapa en la que se degrada la urea enzimáticamente en subproductos en forma de amoníaco y dióxido de carbono, y una etapa en que se eliminan dichos subproductos, caracterizado porque se elimina el amoníaco por el procedimiento según se reivindica en la reivindicación 1. - - - - -

10. 6.- Método de tratamiento de líquidos de diálisis, y más particularmente para regenerar un líquido de diálisis utilizado en procesos de hemodiálisis, caracterizado por comprender una etapa de eliminación de urea que realiza un proceso según la reivindicación 5. - - - - -

15. 7.- "MÉTODO DE TRATAMIENTO DE LÍQUIDOS DE DIALISIS".

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once 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



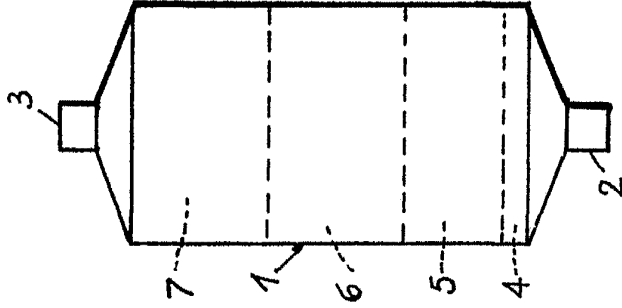
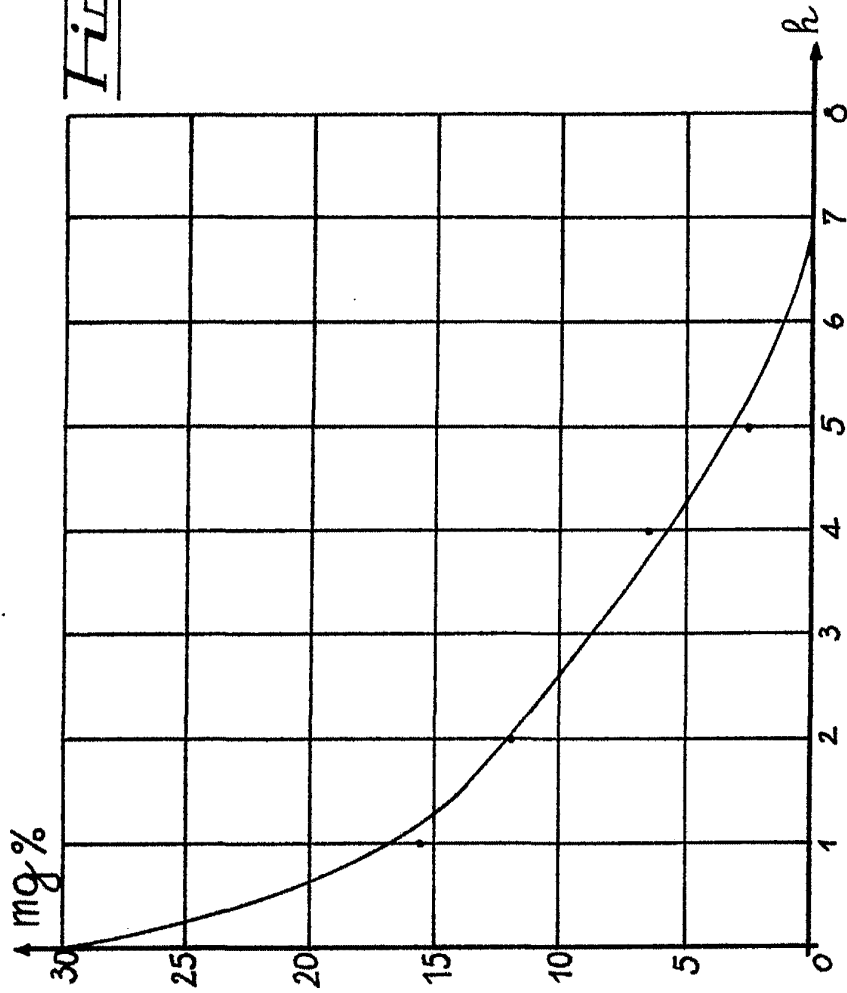
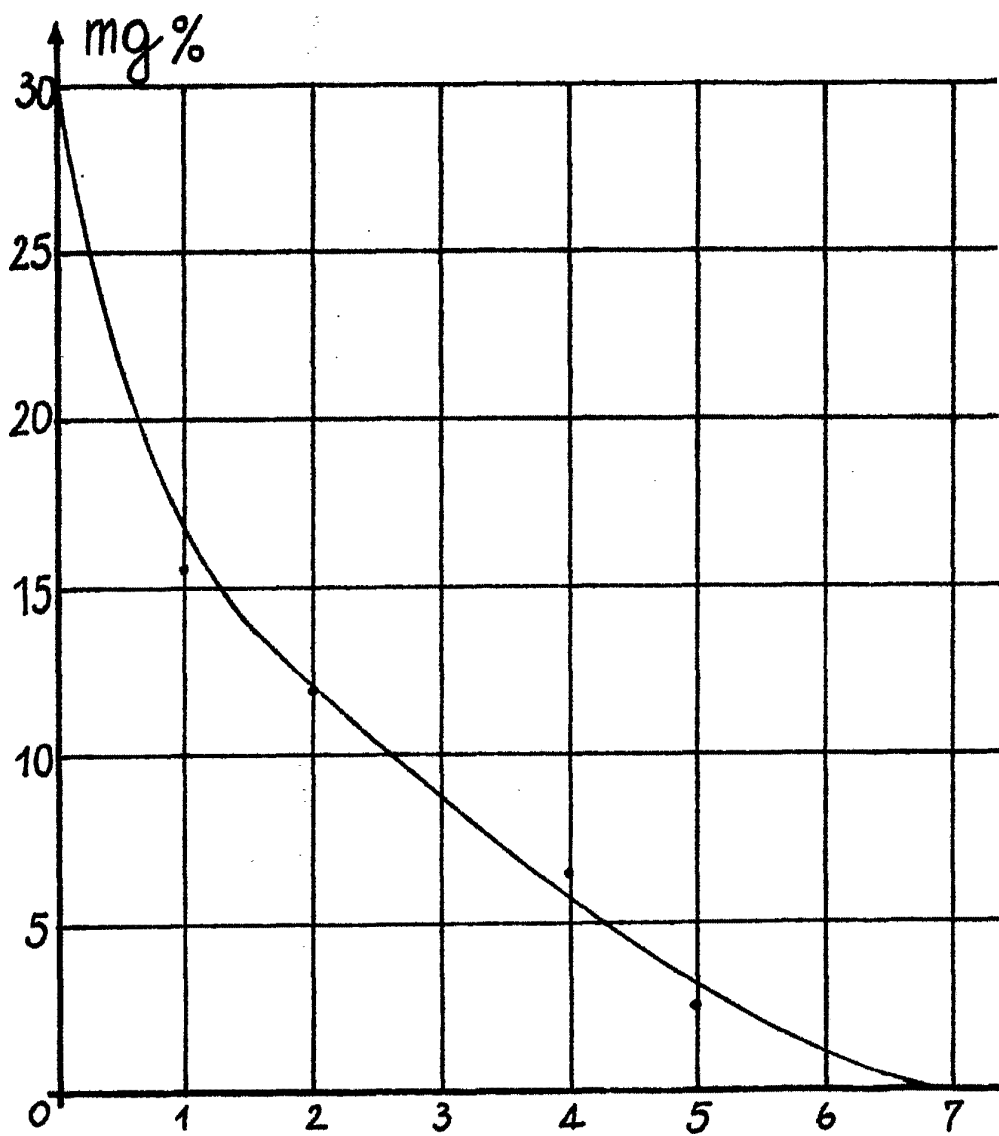


Fig. 2



441

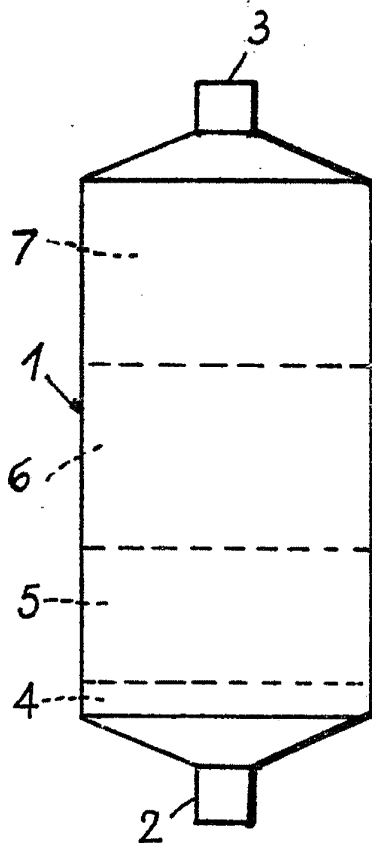
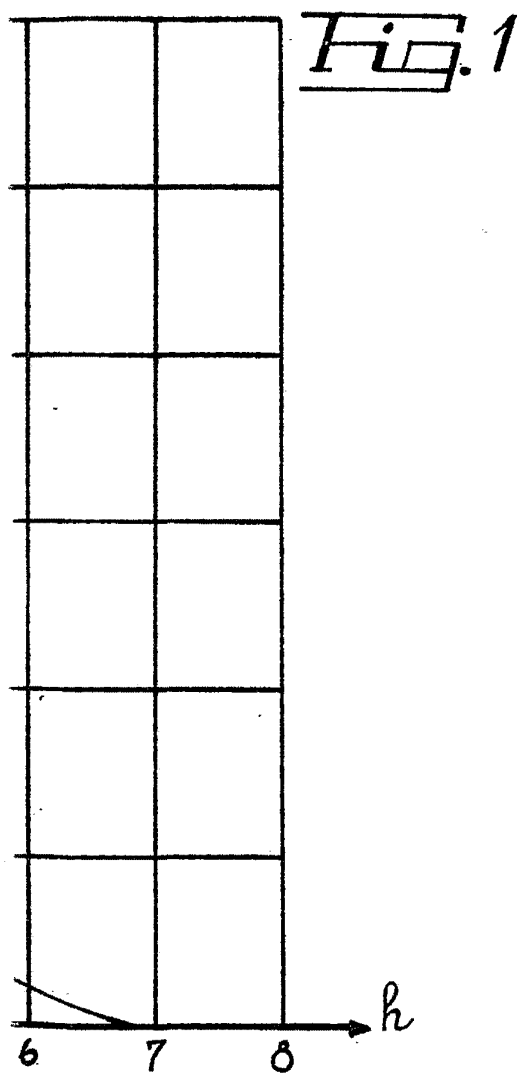


Fig. 2

Handwritten signature