



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 811**

51 Int. Cl.:
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03749886 .2**
96 Fecha de presentación : **12.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1534359**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.06.2005**

54 Título: **Dispositivo para la eliminación de sustancias ligadas a proteínas.**

30 Prioridad: **14.05.2002 EP 02010185**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.09.2009

73 Titular/es: **Hepa Wash GmbH**
Boltzmannstrasse 11A
85748 Garching, DE

72 Inventor/es: **Kreymann, Bernhard**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

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 para la eliminación de sustancias ligadas a proteínas.

La presente invención se refiere a un dispositivo para la extracción de sustancias ligadas a proteínas en un líquido biológico, en particular sangre o plasma sanguíneo, que contiene como mínimo un medio para modificar la proporción de la concentración del complejo toxina-proteína con respecto a la toxina libre y la proteína libre en un líquido de diálisis y opcionalmente en un fluido biológico. El concepto "toxina" se emplea aquí en un sentido muy amplio y se refiere por extensión a todas aquellas sustancias ligadas a proteínas que normalmente no se califican directamente como toxinas, por ejemplo medicamentos, electrolitos, hormonas, grasas, vitaminas, gases y productos de la descomposición metabólica, tales como la bilirrubina.

En diversas enfermedades, entre las que se encuentran principalmente la insuficiencia renal aguda o crónica, la insuficiencia hepática aguda o crónica o intoxicaciones exógenas, es necesario eliminar de la sangre sustancias patógenas que están disueltas en el agua plasmática o que están ligadas a proteínas. Mediante los procedimientos convencionales de hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración, la eliminación de sustancias ligadas a proteínas sólo se puede llevar a cabo en escasa medida.

Actualmente, la eliminación deficiente de sustancias ligadas a proteínas sólo desempeña un papel secundario en la sustitución de la función renal. Con una terapia de sustitución de la función renal, la esperanza de vida de los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica se puede normalizar (si se recupera la función del órgano en caso de insuficiencia renal aguda) o al menos prolongar varios años (en caso de pacientes que siguen requiriendo una terapia de sustitución de la función renal).

La situación es muy diferente en caso de una insuficiencia hepática aguda o de una crisis aguda en una insuficiencia hepática crónica. En este caso, actualmente no existen métodos comparables a la terapia de sustitución de la función renal.

La función hepática se puede dividir esencialmente en dos funciones principales:

- la síntesis de proteínas de importancia vital y
- la destoxificación principalmente de toxinas ligadas a proteínas.

Actualmente, en principio, la sustitución de la función de síntesis sólo se puede llevar a cabo mediante un trasplante de hígado. Aunque ya se conocen los denominados "biorreactores" con células que desempeñan, como mínimo parcialmente, la función de síntesis de células hepáticas normales, actualmente éstos sólo se pueden utilizar experimentalmente y todavía no evidencian un rendimiento suficiente. El 20% aproximadamente de los pacientes de insuficiencia hepática aguda se somete a un trasplante de hígado, ya que no existe ningún procedimiento conocido para realizar la función de destoxificación y, en consecuencia, no se puede superar el tiempo necesario para la recuperación de la función hepática.

Las sustancias ligadas a proteínas deberían desempeñar un papel importante en la patogénesis de la encefalopatía hepática, del prurito hepático y del síndrome hepatorenal. Entre estas sustancias patógenas, que en su mayoría están ligadas a la albúmina, se encuentran principalmente compuestos aromáticos tales como derivados fenólicos, derivados indólicos, derivados de furano o aminoácidos aromáticos, bilirrubina, ácidos carboxílicos de 4 a 7 carbonos, mercaptanos, sustancias análogas a la digitoxina y la benzodiazepina, y también cationes metálicos, como cationes de cobre, cationes de aluminio o cationes de hierro. La encefalopatía hepática es una de las enfermedades más importantes, ya que puede ser mortal y/o dejar secuelas.

Desde los años setenta existen numerosos enfoques para la sustitución de la función de destoxificación del hígado, que en su mayor parte están orientados a las técnicas de diálisis:

1. Hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración

Actualmente se aplican estos procedimientos convencionales en muchos pacientes de insuficiencia hepática, ya que, en la mayoría de los casos, en el último estadio de la enfermedad hepática se produce un síndrome hepatorenal que también conduce a una insuficiencia renal que requiere diálisis. Sin embargo, mediante la aplicación de estos procedimientos no se logra una destoxificación suficiente de las sustancias ligadas a proteínas, sino que, en esencia, sólo se eliminan sustancias solubles en agua de bajo o medio peso molecular.

2. Hemoperfusión

En este procedimiento se hace pasar sangre o plasma a través de un material adsorbente (carbón y/o intercambiadores catiónicos o aniónicos) para eliminar las toxinas ligadas a proteínas (O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R: Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 94:1186-1192, 1988). Éste método tiene la desventaja de no ser específico y, en consecuencia, al llevarse a cabo también se pueden eliminar sustancias de importancia vital de la sangre o el plasma.

3. Albúmina como material adsorbente con dos procedimientos diferentes

A. Sistema MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System - Sistema de Recirculación de Adsorbentes Moleculares)

En el sistema MARS descrito en el documento EP 0 615 780 se utiliza una membrana de diálisis especial revestida de albúmina. El líquido de dializado recirculante, que contiene albúmina, se conduce a través de dos columnas de material adsorbente (carbón y resina) para eliminar las toxinas ligadas a la albúmina retirada del paciente por diálisis y para preparar los sitios de unión de la albúmina en el dializado para las toxinas (Stange J, Hassanein TI, Mehta R, Mitzner SR, Barlett RH: The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers. *Artif Organs* 26:103-110, 2002).

B. Diálisis con albúmina

La diálisis con albúmina es un procedimiento similar a la hemodiálisis continua. Una característica de la terapia continua de sustitución de la función renal consiste en la utilización de flujos de dializado más lentos (1-2 l/h en comparación con 30 l/h en la diálisis normal). A diferencia de la terapia continua de sustitución de la función renal clásica, en la diálisis con albúmina el dializado se mezcla con albúmina de tal modo que se forme una solución al 5% (Kreymann B, Seige M, Schweigart I, Kopp KF, Classen M: Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol* 31:1080-1085, 1999). La utilización de albúmina se basa en que constituye la principal proteína portadora de toxinas ligadas a la albúmina en la sangre.

Los sistemas basados en albúmina anteriormente descritos conllevan un coste terapéutico elevado cuando se aplican con numerosos pacientes (en la actualidad, el coste de la terapia diaria en el caso del sistema MARS o de la diálisis con albúmina es de aproximadamente 2.500 euros). Además, estos sistemas presentan una eficacia de detoxificación poco satisfactoria: en promedio, sólo una reducción de aproximadamente un 10-30% del nivel de bilirrubina como marcador de sustancias ligadas a proteínas. Si bien los procedimientos de diálisis basados en albúmina producen una mejoría de los síntomas de la encefalopatía hepática, no permiten alcanzar una normalización de los valores, también debido al elevado coste de la terapia.

Por tanto, la invención tiene por objeto poner a disposición un dispositivo de diálisis mediante el cual, en un solo paso, se puedan eliminar de forma sencilla y económica sustancias ligadas a proteínas, además de otras sustancias dializables no deseadas, de un fluido biológico.

Este objetivo se resuelve según la invención mediante un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1.

La consecución del objeto según la invención se basa en que, en un circuito de líquido de diálisis y opcionalmente en un circuito de fluido biológico, la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre se desplaza con un medio adecuado a favor de esta última, y acto seguido se retira la toxina. Análogamente, también se puede tratar de una proporción entre la concentración de la toxina adsorbida y la toxina libre y el material adsorbente.

Esta solución tiene la ventaja de que las sustancias, al estar en solución, se pueden eliminar del fluido biológico de forma sencilla y eficiente.

La solicitud US 2002/0019603 A1 da a conocer un dispositivo extracorpóreo para la eliminación de sustancias de fluidos corporales. El dispositivo incluye dos circuitos: un circuito para los líquidos corporales y un segundo circuito que contiene agentes quelantes para las sustancias a eliminar y que puede estar separado del circuito de líquido corporal mediante una membrana. El segundo circuito (que contiene los agentes quelantes) puede estar opcionalmente conectado a un sistema de regeneración para los agentes, que, con un pH ligeramente ácido (por ejemplo pH 4), disuelven el complejo quelato produciendo así una regeneración de los agentes quelantes.

En el marco de la presente invención, por los conceptos “sustancias disueltas” o “toxinas libres” se entienden tanto moléculas individuales solvatadas por el disolvente como moléculas individuales ligadas a sustancias dializables. Las toxinas que están ligadas a sustancias dializables también pueden ser dializables en forma de complejo.

Así, no sólo se posibilita una diálisis rápida, lo que implica una considerable ventaja económica, sino que también se puede lograr una depuración especialmente amplia del fluido biológico.

En caso de depuración de sangre o de plasma sanguíneo, esto conduce además a un tratamiento más amable para el paciente, lo que en el campo de la medicina de urgencia, en caso de estados agudos con peligro de muerte, puede tener una importancia decisiva para el éxito del tratamiento.

El medio para cambiar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre incluye un dispositivo para regular el pH de los líquidos utilizados, un dispositivo para regular la temperatura de los líquidos utilizados, un dispositivo para la adición de un producto de sustitución para diluir o modificar

la composición (por ejemplo el contenido de sales) de los líquidos utilizados, un dispositivo para la adición de compuestos dializables que se han de unir a las sustancias a eliminar y un dispositivo para la irradiación de los líquidos utilizados con ondas. En el marco de la presente invención, los diferentes dispositivos se pueden combinar entre sí a voluntad. De acuerdo con la invención, se utiliza un dispositivo para regular el pH del líquido de diálisis a pH = 8-13.

5 También se puede utilizar como mínimo un dispositivo para regular el pH y como mínimo un dispositivo para regular la temperatura en un sistema circulante.

Una ventaja de la presente invención consiste en que, con medios sencillos, es decir con dispositivos convencionales para la adición de soluciones de ácidos, bases y opcionalmente productos de sustitución o sustancias dializables, o con aparatos convencionales de calefacción, refrigeración o ultrasonidos o con otros generadores de ondas luminosas, infrarrojas, ultravioletas o electromagnéticas (denominadas en lo sucesivo “ondas”), las sustancias a eliminar se pueden disolver de modo sencillo y económico mediante un debilitamiento de la unión de las sustancias ligadas a las proteínas gracias a proteínas portadoras o materiales adsorbentes. Las sustancias disueltas (toxinas) son dializables y, en consecuencia, se pueden eliminar fácilmente.

15 Se ha comprobado que la afinidad de unión de proteínas portadoras como la albúmina o de materiales adsorbentes a las toxinas se puede reducir selectivamente mediante diversas medidas, lo que hace que aumente la concentración de toxinas libres en solución. Las sustancias ligadas a las proteínas en el fluido biológico o en el líquido de diálisis están en equilibrio con una pequeña cantidad de sustancias no ligadas. Reduciendo la afinidad de unión se puede aumentar la concentración de las sustancias dializables no ligadas, con lo que las sustancias libres se disuelven.

Entre estas medidas se encuentran el aumento de la temperatura del líquido que contiene las toxinas ligadas, la modificación del pH (rango ácido y básico), la irradiación con ondas, la dilución del líquido, la modificación del contenido en sales y la adición de sustancias dializables que se unen a las toxinas. Esta última medida conduce a la formación de complejos dializables.

25 Cuando en el circuito de líquido de diálisis está previsto como mínimo un medio para modificar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre, es decir como mínimo un dispositivo para regular el pH del líquido de diálisis a pH = 8-13, dicho líquido de diálisis utilizado en el dispositivo debería contener un material adsorbente para las sustancias a eliminar del fluido biológico. Una pequeña parte de las toxinas que se unen a las proteínas en el fluido biológico está libre en solución, y esta parte se puede difundir en el interior del dializador a través de una membrana semipermeable y unir a los sitios de unión libres del material adsorbente del líquido de diálisis. A continuación, gracias a un medio para modificar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre, es decir como mínimo un dispositivo para regular el pH del líquido de diálisis a pH = 8-13, se reduce la afinidad de unión entre el material adsorbente y la toxina, al menos temporalmente, con lo que las sustancias a eliminar se disuelven y pueden ser eliminadas del circuito de diálisis mediante la diálisis (difusión) o por filtración (convección) o una combinación de ambos procedimientos, denominada en lo sucesivo “diafiltración”.

40 De acuerdo con la invención, la separación del material adsorbente y la toxina libre también se puede llevar a cabo por centrifugación, tal como se aplica, por ejemplo, en la separación de plasma para la realización de una plasmáferesis. Por consiguiente, en el marco de la presente invención, la centrifugación constituye un método de separación alternativo a la diálisis (como método de separación).

45 En el circuito del fluido biológico, que contiene sustancias ligadas a una proteína portadora que han de ser eliminadas, también puede estar previsto como mínimo un medio según la invención para modificar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre. Por ejemplo, ajustar una temperatura elevada hace que disminuya la afinidad de unión de la proteína portadora y que las sustancias se disuelvan. De este modo, las sustancias libres disueltas pueden ser dializadas.

50 Tanto el circuito del fluido biológico como el circuito del líquido de diálisis pueden contener por ejemplo un medio para modificar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre. Así, el circuito de líquido de diálisis contiene como mínimo un dispositivo para regular el pH del líquido de diálisis a pH = 8-13.

55 Una ventaja de la invención consiste en que, a través de los distintos medios disponibles, se pueden eliminar sustancias con diferentes comportamientos de unión, en especial cuando se combinan entre sí diversos medios.

60 El dispositivo para regular el pH de los líquidos constituye un medio especialmente eficiente y económico. Mediante la regulación del pH de los líquidos en el rango básico, y en caso dado también en el rango ácido, se puede influir selectivamente sobre la unión de las diferentes sustancias a las proteínas portadoras o los materiales adsorbentes. Por ejemplo, mediante la adición de un ácido se puede reducir el pH del líquido, con lo que se reduce la unión de determinadas toxinas a las proteínas en el rango ácido y, en consecuencia, aumenta la concentración de toxinas libres en el líquido.

65 Por ejemplo, de este modo se puede debilitar la unión de los iones cobre a la albúmina, lo que permite eliminar los iones cobre libres disueltos en una filtración posterior mediante diálisis, filtración, diafiltración o centrifugación. Análogamente, el pH del líquido de puede regular en el rango básico para, a continuación, eliminar del líquido mediante diálisis, filtración o diafiltración las toxinas liberadas en el rango alcalino.

De acuerdo con la invención, la unión de determinadas toxinas a las proteínas se debilita por la adición de una base, lo que aumenta la concentración de toxina libre en el líquido de diálisis. De acuerdo con la invención se utiliza un rango de pH de 8-13.

- 5 Después de eliminar las toxinas del líquido con medios de diálisis, filtración, diafiltración o centrifugación, si es el caso el pH se ajusta a otro valor ventajoso.

Esto puede resultar especialmente ventajoso cuando se trabaja con un material adsorbente, por ejemplo albúmina. En este caso se elige otro valor de pH ventajoso que incrementa de nuevo la afinidad del material adsorbente por la toxina. Esto posibilita el reciclaje del material adsorbente y, en consecuencia, constituye una ventaja económica decisiva.

Un sistema de circulación (para líquido de diálisis o para fluido biológico a depurar) puede incluir dos dispositivos para regular el pH, de forma especialmente preferente tres dispositivos para regular el pH, para regular el pH con el primer dispositivo en el rango ácido o básico, con el segundo dispositivo en el rango básico o ácido y con el tercer dispositivo de nuevo en el rango original (por regla general neutro). Además, un sistema de circulación (para líquido de diálisis o para fluido biológico a depurar) puede incluir dos dispositivos de regulación de la temperatura, de modo que el líquido utilizado por ejemplo se puede calentar y a continuación enfriar de nuevo a la temperatura anterior o a la temperatura deseada en cada caso. Un sistema de circulación también puede incluir tres dispositivos para regular el pH y dos dispositivos para regular la temperatura.

Otra ventaja de la invención consiste en que, mediante los dispositivos de diálisis, filtración o diafiltración previstos en el circuito del líquido diálisis y en caso dado en el circuito del fluido biológico, las sustancias disueltas dializables se pueden separar de forma sencilla y eficaz de los líquidos (líquido de diálisis o fluido biológico a depurar) después de desprenderla de las proteínas portadoras o materiales adsorbentes. En este contexto se pueden utilizar los aparatos de diálisis convencionales conocidos por los especialistas. Además, preferentemente se utilizan dispositivos para modificar los valores de pH/temperatura y dispositivos para controlar adecuadamente dichas modificaciones. Ventajosamente, en el dispositivo según la invención, detrás de un dispositivo para regular el valor pH/temperatura del líquido a utilizar, se dispone un dispositivo de diálisis, filtración, diafiltración o centrifugación para separar directamente del líquido las sustancias libres disueltas. En un dispositivo especialmente ventajoso, en el circuito de líquido de diálisis y/o en el circuito del fluido biológico están previstos sucesivamente un dispositivo para la adición de un ácido o una base, un dispositivo de diálisis, diafiltración, filtración o centrifugación, un dispositivo para la adición de una base o un ácido, un dispositivo de diálisis, filtración, diafiltración o centrifugación y un dispositivo para la adición de un ácido o una base. De este modo se pueden eliminar de forma muy eficaz diferentes sustancias que se unen a las proteínas del líquido de diálisis y del fluido biológico, y el líquido de diálisis depurado se puede conducir de vuelta al dializador para cargar de nuevo el material adsorbente con sustancias que se unen a las proteínas.

Entre los dispositivos para regular el pH entran en consideración principalmente dispositivos para añadir ácidos o bases, por ejemplo bombas dosificadoras. Como ácidos o bases se pueden emplear soluciones acuosas de ácidos o bases biológicamente compatibles. En general, preferiblemente se utilizan ácidos o bases cuyas bases o ácidos conjugados contengan iones presentes de forma natural en el organismo humano. Por ejemplo, como ácido se puede utilizar ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético, preferentemente ácido clorhídrico. Como base se puede utilizar por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, preferentemente hidróxido de sodio. El líquido de diálisis se ajusta a un pH = 8-13 mediante la adición de una base. El fluido biológico o el líquido de diálisis también se puede ajustar por ejemplo a un pH entre 1 y 7, preferentemente entre 2,5 y 5, mediante la adición de un ácido y a un pH entre 7 y 13 o entre 8 y 13 mediante la adición de una base. El valor pH deseado en cada caso se rige esencialmente por la naturaleza del líquido utilizado, la naturaleza de la proteína y las propiedades de las sustancias a eliminar. Por ejemplo, la afinidad de unión del cobre con la albúmina se reduce significativamente en un rango de pH de aproximadamente dos. Considerándolo a la inversa, esto significa que a un pH superior a aproximadamente 3 existe una afinidad de unión del cobre con la albúmina especialmente buena. Además, se ha observado, por ejemplo, que la afinidad de unión de la bilirrubina a la albúmina se reduce significativamente a un pH de aproximadamente 12.

Entre los dispositivos para regular la temperatura entran en consideración principalmente dispositivos de calentamiento, por ejemplo aparatos usuales de calefacción, microondas o también de infrarrojo, o grupos frigoríficos convencionales como dispositivos de refrigeración. En el circuito de diálisis y/o en el circuito del fluido biológico pueden disponerse, en cada caso, uno o más dispositivos de calentamiento/refrigeración. En particular, mediante el calentamiento o la refrigeración de los líquidos utilizados se pueden disolver las sustancias a eliminar, mientras que mediante la refrigeración o el calentamiento el fluido biológico o el líquido de diálisis se pueden ajustar de nuevo a la temperatura deseada. El tipo y la amplitud del gradiente de temperatura utilizado depende del tipo de líquido, del material adsorbente y de la toxina a eliminar. Por ejemplo, el líquido primero se puede calentar y después enfriar. También puede resultar ventajoso el proceso inverso. Del mismo modo puede ser ventajoso llevar a cabo el calentamiento/refrigeración de forma escalonada.

Otra ventaja de la invención consiste en que, mediante un dispositivo para enfriar/calentar el líquido de diálisis utilizado, se puede aumentar de forma selectiva la afinidad de unión del material adsorbente, con lo que las sustancias libres disueltas que están difundidas en el líquido de diálisis se pueden unir al material adsorbente reciclado.

ES 2 325 811 T3

La temperatura deseada de los líquidos utilizados depende esencialmente de la naturaleza de éstos. Cuando como fluido biológico se utiliza sangre o productos parciales de la sangre, como plasma sanguíneo o fracciones de éste, el fluido se puede calentar hasta una temperatura de aproximadamente 150°C (asociando el calentamiento con un aumento correspondiente de la presión, tal como se utiliza por ejemplo en la pasteurización de la leche), preferentemente de 45°C. Por consiguiente, también es posible un calentamiento por encima del intervalo fisiológico. Cuando el dispositivo de diálisis según la invención se utiliza en un circuito extracorpóreo en un paciente, la temperatura se puede reducir de nuevo a un valor óptimo para el paciente, en el intervalo entre 35 y 37°C, en caso de pacientes con encefalopatía hepática de aproximadamente 35° Celsius.

Cuando el dispositivo para regular la temperatura se emplea en un circuito de líquido de diálisis, la temperatura también se puede aumentar por encima de 150°C, en función de la adición por ejemplo de vapor o de un aumento de temperatura o de otros estabilizantes (conocidos por el tratamiento de la albúmina para la pasteurización).

El calentamiento del líquido utilizado en el sistema de circulación se puede llevar a cabo a través de un calentamiento directo del sistema de tubos flexibles llenos de líquido mediante un aparato de calefacción o mediante irradiación con microondas o infrarrojo. Debido al intercambio térmico entre el líquido a depurar y el líquido de diálisis en el dializador, puede ser suficiente por ejemplo que únicamente el circuito del líquido de diálisis incluya dispositivos de calentamiento, produciéndose con ello un calentamiento del fluido biológico. De acuerdo con otra forma de realización, delante de la entrada del circuito del líquido de diálisis o del circuito del fluido biológico también puede disponerse un dispositivo para regular el pH o un dispositivo para añadir un producto de sustitución. En este caso, el líquido de diálisis y/o el líquido a depurar se calientan mediante la adición de una solución caliente.

Como dispositivo para la irradiación con ondas se puede utilizar por ejemplo un aparato de ultrasonido. Otros dispositivos adecuados son los dispositivos apropiados para generar ondas luminosas, ultravioletas, infrarrojas, ondas de radio o microondas.

Como medio para modificar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre también se puede emplear un dispositivo para añadir compuestos dializables que se unen a las sustancias a eliminar. Se puede tratar de bombas dosificadoras convencionales que suministran soluciones acuosas de los compuestos dializables. Las sustancias dializables, que se encuentran en parte ligadas a toxinas, se pueden eliminar fácilmente a través de los dispositivos de diálisis o diafiltración convencionales.

Como compuestos de unión se pueden utilizar compuestos dializables de peso molecular bajo/medio, que se caracterizan por una fuerte afinidad por las sustancias a eliminar. Entre los compuestos preferentes se encuentran la cafeína, que se une a la bilirrubina, y los formadores de quelatos usuales, tales como penicilamina, trientina, deferoxamina, preferiprona, HBED, vitamina C, BAL, DMPS o DMSA, que se unen a cationes metálicos, por ejemplo iones cobre o iones hierro. Los compuestos dializables se pueden añadir tanto al fluido biológico como al líquido de dializado, pero la adición se realiza preferentemente en el líquido de dializado para evitar posibles complicaciones por impurezas del fluido biológico en caso de una eliminación incompleta durante la diálisis.

Además, cuando se utilizan dos medios para modificar la proporción entre la concentración del complejo toxina-proteína y la toxina libre y la proteína libre, por ejemplo aumentando el pH y por adición de un compuesto de unión (por ejemplo cafeína), también se pueden producir efectos sinérgicos.

Entre los dispositivos para la adición de productos de sustitución con el fin de diluir o modificar el contenido de sales en los líquidos utilizados se encuentran las bombas dosificadoras habituales con las que se puede añadir una solución de producto de sustitución. Preferentemente, este dispositivo se utiliza en combinación con un dispositivo de calentamiento, que está situado detrás del primero, para añadir un producto de sustitución caliente al circuito de líquido utilizado. Como solución de producto de sustitución entran en consideración soluciones acuosas que pueden contener diferentes sales y también urea. Se puede tratar de líquidos de diálisis comerciales que, dependiendo de las necesidades, se pueden ajustar a la concentración deseada mediante la adición de sales. No obstante, como ya se ha mencionado anteriormente, también entran en consideración estabilizantes, medios para diluir la sangre, como heparina o citrato, o sustancias para modificar el equilibrio osmótico, como sales, o el equilibrio electrofisiológico (efecto Donnan), así como sustancias con carga negativa o positiva. El producto de sustitución no sirve únicamente para disolver las sustancias a eliminar mediante la modificación de la concentración de sal en el líquido. La concentración de sal del fluido biológico, por ejemplo sangre, también se puede ajustar con precisión de forma correspondiente al estado del paciente. Además, de este modo se puede restablecer en el circuito de diálisis la capacidad de unión del material adsorbente reciclado con las toxinas. Adicionalmente puede ser necesario añadir urea para lograr una mayor capacidad de unión del material adsorbente.

Como dializador se pueden utilizar los dializadores convencionales empleados actualmente por ejemplo para la hemodiálisis. No obstante también es concebible que puedan entrar en consideración membranas con poros más grandes que los de las membranas utilizadas actualmente para la diálisis. El dializador está equipado con una membrana de diálisis semipermeable convencional. En caso dado, la difusión a través de la membrana se puede reforzar mediante un transporte convectivo por filtración. El dializador incluye esencialmente dos cámaras separadas por una membrana de diálisis, a cada una de las cuales está conectado un sistema de circulación (sistema de tubos flexibles) para los líquidos a utilizar. Normalmente, el fluido biológico a depurar y el líquido de diálisis son conducidos mediante el procedimiento de corrientes en sentidos contrarios. No obstante, también es posible la aplicación de un procedimiento

de corrientes en el mismo sentido. El dispositivo según la invención también incluye los accesorios habituales de un aparato de diálisis, tales como manómetros, detectores de aire, dispositivos de bombas, como bombas de heparina, bombas de sangre, etc. Con el dispositivo según la invención se pueden conseguir flujos de dializado tanto lentos (1-2 l/h) como normales (25-50 l/h), y también velocidades intermedias de acuerdo con las necesidades.

Entre los fluidos biológicos que se pueden utilizar en el dispositivo según la invención o en el procedimiento según la invención se encuentran todos los fluidos corporales humanos o animales, en particular sangre o plasma, de forma especialmente preferente de origen humano. Además de la eliminación de sustancias ligadas a proteínas de los fluidos biológicos utilizados, al mismo tiempo tiene lugar una eliminación de las sustancias solubles en agua que se pueden eliminar normalmente en la diálisis convencional, por ejemplo urea o diferentes iones. Las sustancias ligadas a las proteínas a eliminar están unidas preferentemente a la proteína portadora albúmina. El dispositivo según la invención es particularmente adecuado para la depuración de sangre y plasma en el campo de la medicina, y se puede utilizar tanto en el campo del procesamiento conservativo de la sangre como en la diálisis extracorpórea en pacientes.

Como líquidos de diálisis se pueden utilizar los líquidos de diálisis convencionales conocidos por los especialistas. La concentración de iones se puede adaptar en cada caso a las necesidades del paciente. En función de las necesidades se pueden utilizar soluciones acuosas con contenido en iones o agua pura. En caso dado, los líquidos de diálisis convencionales se proveen de un material adsorbente para las sustancias ligadas a las proteínas a eliminar. Como materiales adsorbentes entran en consideración, por ejemplo, resinato y proteínasceptoras. Una proteína aceptora preferente es la albúmina, que puede consistir en seroalbúmina humana, albúmina animal o también albúmina producida por ingeniería genética. De forma especialmente preferente se utiliza seroalbúmina humana. En caso dado, las soluciones de seroalbúmina se pueden diluir con agua o con líquidos de diálisis convencionales u otros líquidos. El líquido de diálisis utilizado puede contener preferentemente seroalbúmina humana en una concentración entre 0,1 y 25 g por 100 ml, preferentemente entre 2 y 10 g por 100 ml, de forma especialmente preferente entre 4 y 6 g por 100 ml.

Además, como líquido de diálisis también se puede utilizar sangre, suero sanguíneo o plasma fresco congelado (*fresh frozen plasma*). El líquido de diálisis también puede consistir en el dializado de un biorreactor. Actualmente, los biorreactores (sistemas que trabajan con células hepáticas vivas para la terapia de sustitución de la función hepática) requieren enormes cantidades de sangre: durante la circulación del biorreactor se ha de extraer al paciente hasta un litro de sangre del sistema circulatorio. Sin embargo, para estimular la función de síntesis de las células hepáticas del biorreactor también puede ser suficiente un sistema en el que se utilice un dializado que contenga sustancias que normalmente son detoxificadas en el hígado. Correspondientemente, un dializado tal como se describe bajo los puntos 1 y 2 se puede conducir en primer lugar por el circuito extracorpóreo a través del biorreactor. Este dializado se depura después tal como se describe en el punto 2 y el dializado se conduce de nuevo hasta el paciente. Para ello puede ser necesario añadir continuamente albúmina al dializado o utilizar un capilar o una membrana que sea más permeable a la albúmina que el filtro de diálisis utilizado en ese momento.

El dispositivo según la invención puede estar equipado con uno o más aparatos de medida del pH y/o aparatos de medida de la temperatura convencionales para controlar las propiedades correspondientes de los líquidos utilizados.

También se describe un procedimiento para eliminar sustancias no deseadas de un fluido biológico para la eliminación *ex-vivo* de fluidos biológicos, incluyendo la diálisis de un fluido biológico contra un líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable, conteniendo el líquido de diálisis un material adsorbente para las sustancias ligadas a proteínas a eliminar y ajustándose el líquido de diálisis y opcionalmente el fluido biológico mediante la adición de un ácido, una base o de sustancias dializables, mediante dilución, modificación del contenido de sales, irradiación con ondas o calentamiento, de tal modo que se reduce la afinidad de unión de la proteína portadora con respecto a las sustancias ligadas a eliminar y de este modo se incrementa la concentración de sustancias libres no deseadas. El pH del líquido de diálisis utilizado se ajusta a $\text{pH} = 8-13$.

También es ventajoso un procedimiento en el que se emplea un sistema de circulación, utilizando el procedimiento la adición de como mínimo el doble de ácido, base o sustancia dializable, dilución, modificación del contenido de sales, irradiación con ondas o calentamiento/refrigeración del líquido de diálisis o del fluido biológico.

Los procedimientos y dispositivos descritos se pueden utilizar en general para la depuración de fluidos biológicos. Entre los fluidos biológicos se encuentran todos los fluidos corporales humanos o animales, en particular sangre o plasma sanguíneo, de forma especialmente preferente de origen humano. Los fluidos extraídos, en particular sangre o plasma sanguíneo, se puede devolver al cuerpo o se pueden hacer accesibles para otros fines. De este modo por ejemplo se pueden depurar conservas de sangre, o los fluidos biológicos depurados se conducen a otros fines comerciales o de investigación.

El procedimiento anteriormente descrito es adecuado para al realización de estos procedimientos. Otros detalles, características y ventajas del procedimiento se desprenden de la siguiente descripción del dispositivo y de las reivindicaciones.

A continuación se describen más detalladamente tres ejemplos de realización de la invención con referencia a las figuras. Las figuras muestran representaciones esquemáticas de formas de realización particulares del dispositivo según la invención.

La Figura 1 muestra una representación esquemática simplificada de una forma de realización del dispositivo según la invención con dispositivos de calentamiento y refrigeración y un dispositivo para la adición de un producto de sustitución en el circuito extracorpóreo, mostrándose únicamente el circuito del fluido biológico.

5 La Figura 2 muestra una representación esquemática simplificada de una forma de realización del dispositivo según la invención con dispositivos para regular el pH en el circuito extracorpóreo, mostrándose únicamente el circuito del fluido biológico.

10 La Figura 3 muestra una representación esquemática simplificada de una forma de realización del dispositivo según la invención con dispositivos de calentamiento y refrigeración, dispositivos para regular el pH y un dispositivo para la adición de un producto de sustitución en el circuito del líquido de diálisis.

15 La Figura 1 muestra un dispositivo de hemodiálisis que consiste esencialmente en un dializador (1), un circuito de líquido de diálisis (2) (que en la figura sólo está esbozado), un circuito de sangre (3) (que en la figura sólo está esbozado), aparatos de calefacción y refrigeración (6), un dispositivo para la adición de un producto de sustitución (7) y un aparato de medida de la temperatura (10).

20 En el circuito de sangre (3), antes de la entrada en el dializador (1), la sangre se mezcla en el dispositivo (7) con un producto de sustitución calentado en el aparato de calefacción (6) y consistente, por ejemplo, en una solución de hemofiltración convencional. A continuación, la sangre calentada llega a la cámara de sangre del dializador (1). Debido a la temperatura elevada de la sangre, se produce una mayor liberación de sustancias ligadas a proteínas de las proteínas portadoras y, en consecuencia, existe una mayor cantidad de toxinas disueltas dializables que se difunden a través de la membrana de diálisis y que entran en la cámara de diálisis del dializador (1). Una vez que la sangre depurada de sustancias ligadas a proteínas sale del dializador (1), se enfría de nuevo mediante el aparato de refrigeración (6) a una temperatura fisiológicamente aceptable, que se comprueba mediante el aparato de medida de temperatura (10). Alternativamente, la temperatura de la sangre, y con ello la temperatura del paciente, también se puede regular mediante el control de la temperatura del dializado. A continuación, la sangre se conduce de vuelta al circuito de sangre (3).

30 La Figura 2 muestra un dispositivo de hemodiálisis que consiste esencialmente en un dializador (1), un circuito de líquido de diálisis (2) (que en la figura sólo está esbozado), un circuito de sangre (3) (que en la figura sólo está esbozado), bombas dosificadoras para la adición de un ácido o una base (4), un dializador (5) y un aparato de medida del pH (9). En el circuito de sangre (3), antes de la entrada en el dializador (1), la sangre se mezcla con una solución de HCl gracias a la bomba dosificadora (4). De este modo se reduce el pH de la sangre y una parte de las toxinas se disuelve. A continuación, la sangre acidificada llega a la cámara de sangre del dializador (1). Las sustancias disueltas dializables se pueden difundir a través de la membrana de diálisis entrando en la cámara de diálisis del dializador (1). Una vez que la sangre parcialmente liberada de sustancias ligadas a proteínas sale del dializador (1), se mezcla con una solución de NaOH gracias a la bomba dosificadora (4), con lo que el pH se ajusta en el rango básico, y se disuelven más sustancias ligadas a proteínas. Corriente abajo, la sangre llega a otro dializador (5). En éste se lleva a cabo de nuevo una diálisis, una filtración o una diafiltración para eliminar las sustancias que están disueltas en el rango alcalino y que de otro modo estarían ligadas a proteínas. A continuación, el pH se ajusta en el rango neutro a aproximadamente 7,4 con una solución de HCl mediante una bomba dosificadora (4), lo que se comprueba mediante el aparato de medida del pH (9). Acto seguido, la sangre se conduce de vuelta al circuito de sangre (3).

45 La Figura 3 muestra un dispositivo de hemodiálisis que consiste esencialmente en un dializador (1), un circuito de líquido de diálisis (2), un circuito de sangre (3) (que en la figura sólo está esbozado), bombas dosificadoras para la adición de un ácido o una base (4), dializadores (5), aparatos de calefacción y refrigeración (6), un dispositivo para la adición de un producto de sustitución (7), un dispositivo para la adición de cafeína (8), un aparato de medida del pH (9) y un aparato de medida de la temperatura (10).

50 En el circuito de sangre (3), antes de la entrada en el dializador (1), la sangre se mezcla mediante el dispositivo (7) con un producto de sustitución calentado en el aparato de calefacción (6) y consistente, por ejemplo, en una solución de hemofiltración. A continuación, la sangre calentada llega a la cámara de sangre del dializador (1). Debido a la temperatura elevada de la sangre, existe una mayor cantidad de toxinas disueltas dializables que se difunden a través de la membrana de diálisis que entran en la cámara de diálisis del dializador (1). Además, el líquido de diálisis contiene albúmina, que se une a las toxinas. De este modo, la cantidad de sustancias libres en el líquido de diálisis se mantiene en un nivel bajo, con lo que se intensifica la difusión de las toxinas en el líquido de diálisis. Una vez que la sangre depurada de sustancias ligadas a proteínas sale del dializador (1), es conducida de vuelta al circuito de sangre (3).

60 El líquido de diálisis del dializador (1), que contiene toxinas ligadas a la albúmina, llega al circuito de líquido de diálisis (2). A través de la bomba dosificadora (4) se añade una solución de HCl al líquido de diálisis. De este modo disminuye el pH del líquido de diálisis y aumenta la cantidad de toxinas libres disueltas en el líquido. Corriente abajo, en el circuito de líquido de diálisis (2) se dispone un aparato de calefacción (6) que calienta el líquido de diálisis a 41-45°C, con lo que de nuevo se incrementa la cantidad de toxinas libres y se reduce la proporción de toxinas ligadas a proteínas. En el circuito (2) se dispone a continuación una bomba dosificadora (8) para cafeína. Mediante la adición de cafeína, ésta se une principalmente a bilirrubina, con lo que se reduce la proporción de bilirrubina ligada a proteínas en el líquido de diálisis. Corriente abajo, el líquido de diálisis llega a un dializador (5). Allí se retira del sistema una parte del líquido de diálisis para mantener la concentración del material adsorbente dentro de los márgenes deseados.

ES 2 325 811 T3

Además se lleva a cabo una depuración del dializado mediante diálisis, filtración o diafiltración, principalmente de sustancias libres que se unen a proteínas y de bilirrubina ligada a cafeína. Debido a su elevada masa molar, la albúmina no puede atravesar el filtro. Detrás de la salida del dializador (5), en el circuito de líquido de diálisis (2) se dispone una bomba dosificadora (4) para la adición de una solución de NaOH, estando dispuesto un aparato de calefacción (6) 5 delante de la entrada al circuito. Corriente abajo se dispone de nuevo un dializador (5), que extrae el líquido conducido al sistema y elimina por diálisis, filtración o diafiltración las sustancias disueltas en el rango alcalino. A continuación, en el circuito (2) se dispone un aparato de refrigeración (6) gracias al cual la temperatura del líquido de diálisis se puede ajustar correspondientemente a la temperatura deseada del paciente. A través de la bomba dosificadora (4) dispuesta a continuación se añade una solución de HCl al líquido de diálisis para ajustar el pH del líquido de diálisis 10 en el rango neutro, con lo que aumenta de nuevo la capacidad de unión de la albúmina y en el dializador no se influye negativamente en el pH de la sangre. A continuación, en el circuito (2) se dispone un aparato de medida del pH (9) y un aparato de medida de la temperatura (10) para comprobar el pH y la temperatura del líquido de diálisis depurado antes de introducirlo de nuevo en el dializador (1).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Dispositivo para la diálisis de un fluido biológico que contiene sustancias que se unen a proteínas y que han de ser eliminadas, con

- un circuito (3) de líquido biológico y
- un dializador (1), estando previstos en el circuito de líquido de diálisis (2)
- 10 - como mínimo un medio (4; 6; 7; 8; 9) para disolver las sustancias que se unen a proteínas y que han de ser eliminadas, y
- como mínimo un dispositivo (5) de diálisis, filtración o diafiltración,

15 donde el líquido de diálisis para utilizar en el dispositivo contiene un material adsorbente para las sustancias a eliminar del fluido biológico,

20 **caracterizado** porque el medio (4; 6; 7; 8; 9) para disolver las sustancias que se unen a proteínas y que han de ser eliminadas incluye como mínimo un dispositivo (4) para regular el pH del líquido de diálisis a utilizar entre pH 8 – 13.

25 2. Dispositivo según la reivindicación 1, que incluye como mínimo otro medio (4; 6; 7; 8; 9) para disolver sustancias que se unen a proteínas y que han de ser eliminadas seleccionado de entre el siguiente grupo:

- un dispositivo (4) para regular el pH de los líquidos a utilizar a pH = 2,5 - 5,
- un dispositivo (6) para regular la temperatura de los líquidos a utilizar,
- 30 - un dispositivo (7) para añadir un producto de sustitución para diluir o modificar el contenido de sales de los líquidos a utilizar,
- un dispositivo (8) para añadir compuestos dializables que se unen a las sustancias a eliminar,
- 35 - un dispositivo (9) para irradiar con ondas los líquidos a utilizar.

40 3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque en el circuito (3) del fluido biológico está previsto como mínimo un medio (4; 6; 7; 8; 9) para disolver las sustancias que se unen a proteínas y que han de ser eliminadas.

4. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el dispositivo (4) para regular el pH de los líquidos a utilizar incluye un dispositivo para añadir una base y un dispositivo para añadir un ácido.

45 5. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el dispositivo (6) para regular la temperatura incluye dispositivos de calentamiento o de refrigeración.

50 6. Dispositivo según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el dispositivo (6) de calentamiento incluye un aparato de calefacción, un aparato de microondas o un aparato de infrarrojos y el dispositivo (6) de refrigeración consiste en un grupo frigorífico.

7. Dispositivo según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el dispositivo (9) de irradiación consiste en un aparato de ultrasonidos.

55 8. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en el circuito (3) del fluido biológico está previsto como mínimo otro dispositivo (5) de diálisis, filtración o diafiltración.

60 9. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque en el circuito (3) del fluido biológico están previstos un dispositivo (6) para calentar el líquido biológico hasta 45°C y un dispositivo (6) para enfriar los líquidos a utilizar.

10. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque detrás del dispositivo (6) de calentamiento y delante de la entrada al circuito de líquido de diálisis (2) o al circuito (3) del fluido biológico está conectado un dispositivo (4) para regular el pH o un dispositivo (7) para añadir un producto de sustitución.

65 11. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el material adsorbente incluye albúmina.

ES 2 325 811 T3

12. Dispositivo según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el líquido de diálisis contiene seroalbúmina humana en una concentración de entre 1 y 25 g por 100 ml, preferentemente de entre 2 y 10 g por 100 ml, de forma especialmente preferente de entre 4 y 6 g por 100 ml.

- 5 13. Dispositivo para la diálisis de un líquido biológico que contiene sustancias que se unen a proteínas y que han de ser eliminadas según una de las reivindicaciones 1 - 10, donde el líquido de diálisis a utilizar en el dispositivo no contiene material adsorbente alguno para las sustancias a eliminar del fluido biológico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

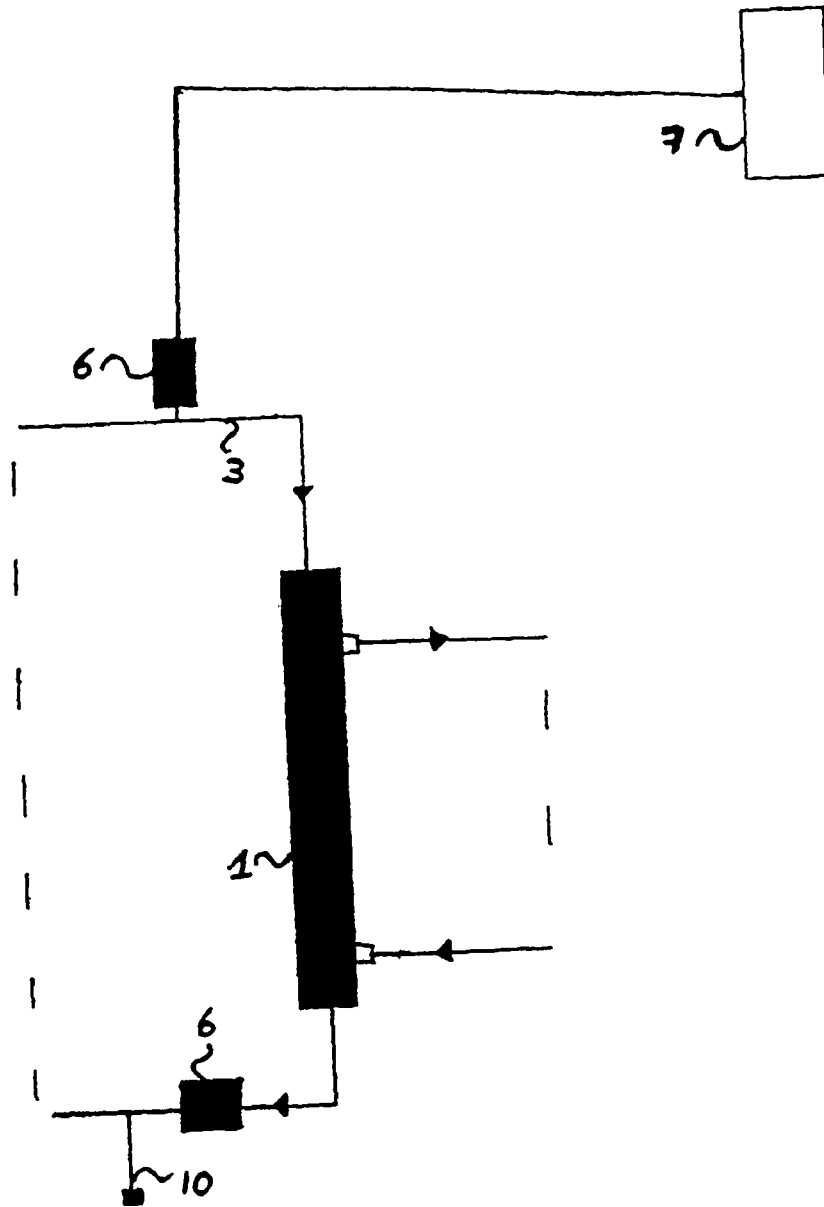


FIGURA 1

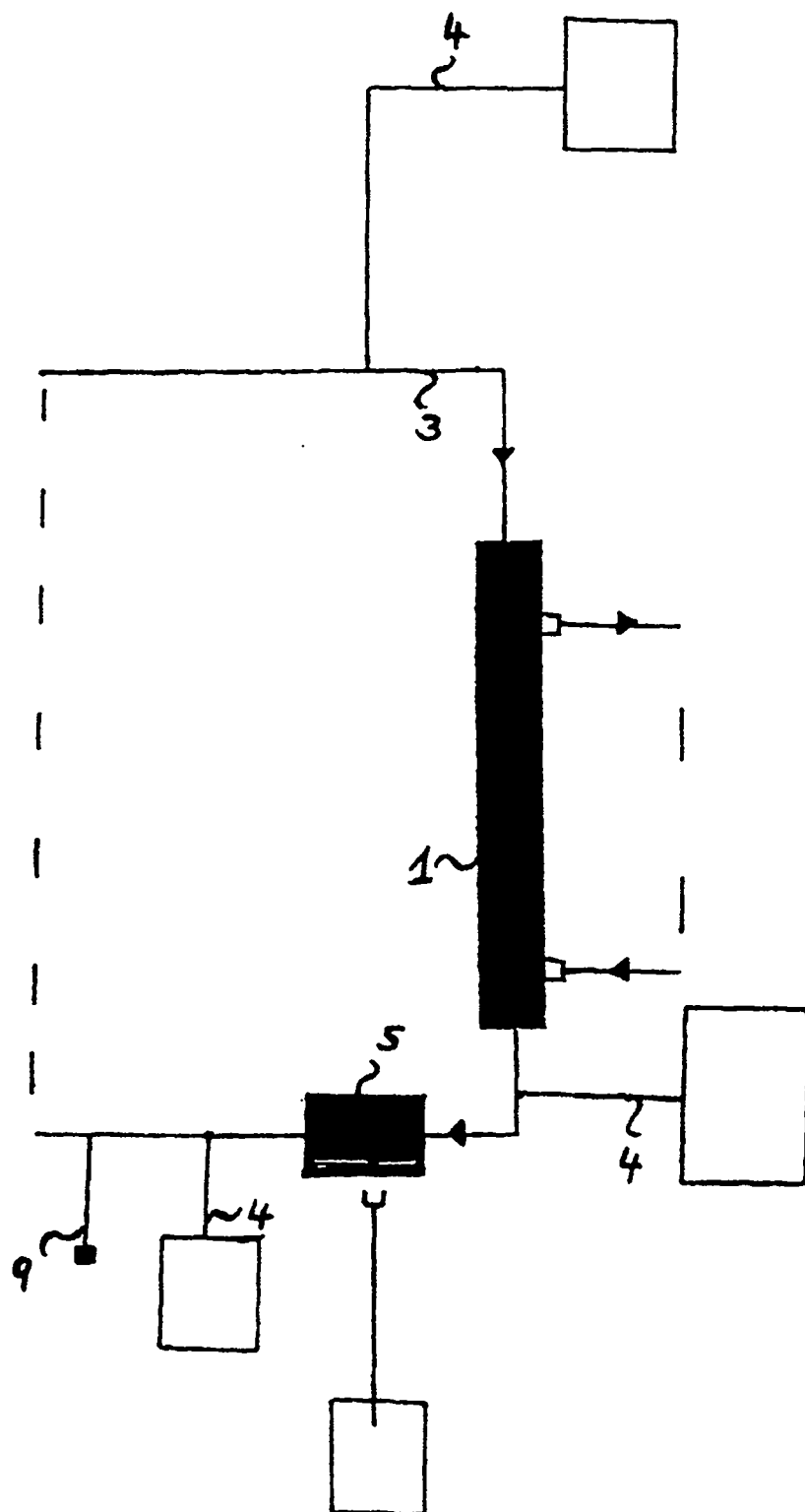


FIGURA 2

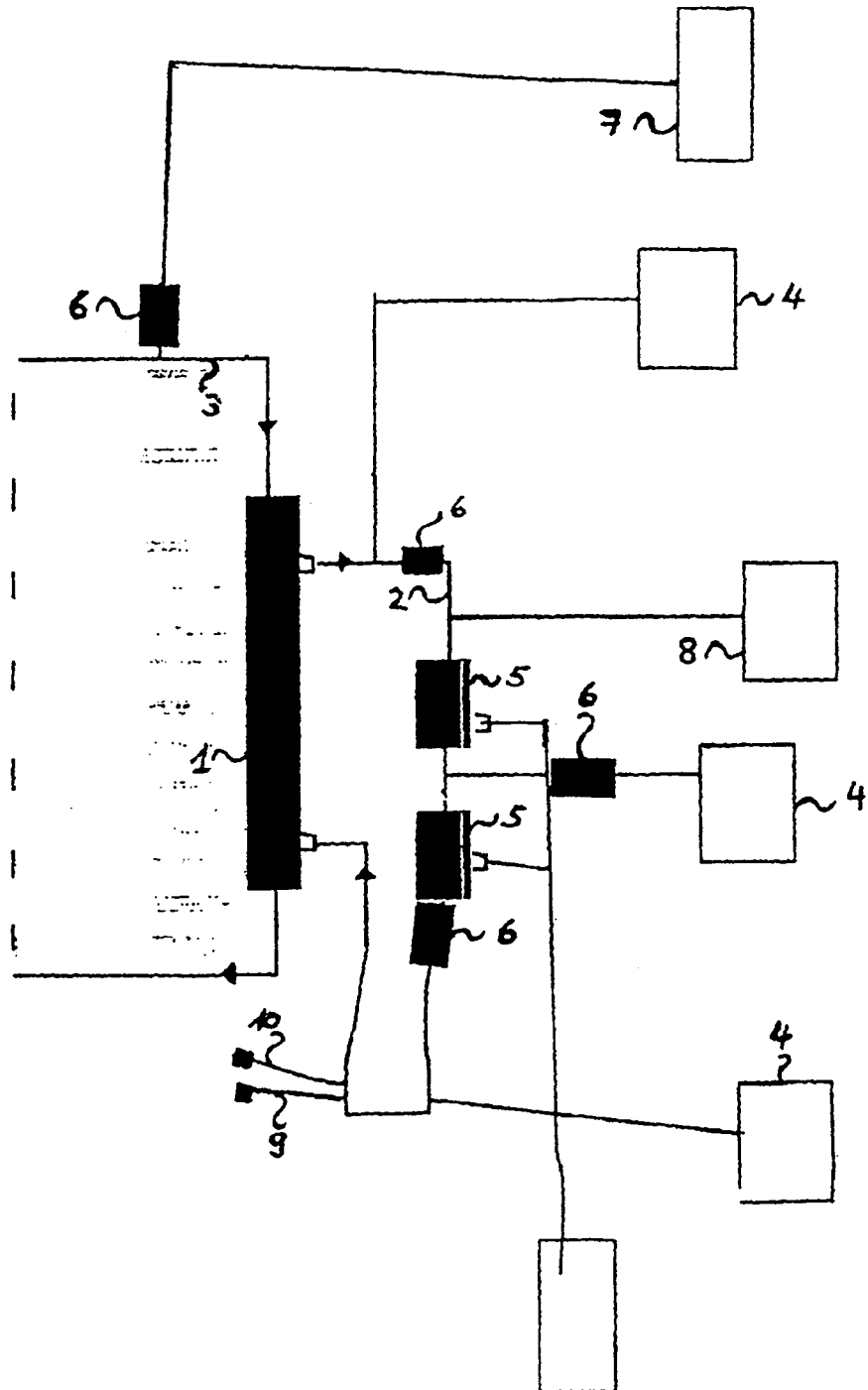


FIGURA 3