

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 621**

51 Int. Cl.:

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/32 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2016 PCT/EP2016/078198**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2016 E 16797952 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.12.2021 EP 3377139**

54 Título: **Líquido de diálisis para su uso en un método de soporte pulmonar extracorpóreo**

30 Prioridad:

20.11.2015 WO PCT/EP2015/002331

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

11.04.2022

73 Titular/es:

**ADVITOS GMBH (100.0%)
Agnes-Pockels-Bogen 1
80992 München, DE**

72 Inventor/es:

**KREYMANN, BERNHARD y
HÜSSTEGE, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

BUENO FERRÁN , Ana María

ES 2 905 621 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

Líquido de diálisis para su uso en un método de soporte pulmonar extracorpóreo

En general, la presente invención se refiere a un líquido de diálisis para su uso en un proceso adecuado para el soporte pulmonar extracorpóreo. El proceso comprende poner en contacto la sangre con el líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable. La sangre o el líquido de diálisis o ambos se enriquecen con oxígeno antes, después o simultáneamente a dicha etapa de puesta en contacto. Para el enriquecimiento con oxígeno del líquido de diálisis, se produce una transferencia neta de oxígeno desde el líquido de diálisis a la sangre a través de la membrana semipermeable. Además, la etapa de puesta en contacto permite la eliminación de sustancias no deseadas de la sangre directamente al líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable. De ese modo se proporciona un soporte pulmonar extracorpóreo eficiente.

Introducción

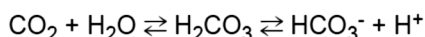
Transporte de metabolitos en la sangre

Para la supervivencia de un ser humano o animal, es importante la adecuada oxigenación de todo el organismo. El oxígeno molecular, O₂, es esencial para la respiración celular en todos los organismos aeróbicos. Los glóbulos rojos (eritrocitos) toman el oxígeno en los pulmones y son responsables de transportarlo por todo el cuerpo. La entidad química de los glóbulos rojos que se une al oxígeno en los pulmones es la proteína hemoglobina, en particular las fracciones hemo de la hemoglobina.

Como resultado de la actividad metabólica, el cuerpo humano o animal produce dióxido de carbono, iones H⁺ y otros metabolitos. En general, en el cuerpo vertebrado (humano o animal), como resultado de la actividad metabólica se produce dióxido de carbono en los tejidos periféricos. En los capilares de los tejidos periféricos, el dióxido de carbono producido en los tejidos se difunde siguiendo su gradiente de presión parcial hacia la sangre, principalmente hacia los eritrocitos. En el cuerpo vertebrado existen tres vías principales de transporte del dióxido de carbono en la sangre: (a) CO₂ disuelto (el dióxido de carbono es mucho más soluble en la sangre que el oxígeno), (b) unido a proteínas sanguíneas tales como hemoglobina y proteínas plasmáticas, y (c) en forma de par iónico: iones bicarbonato e iones H⁺. En un ser humano adulto en reposo, se producen aproximadamente 10 mmol de CO₂ por minuto. Además, cada minuto se producen aproximadamente 8 mmol de iones H⁺ en los eritrocitos (aprox. 15.000 mmol/día). Calculado en base a la cantidad de sangre de un ser humano adulto (5 l), se cargan 10 mmol de CO₂ por minuto en 5 l de sangre, es decir, 2 mmol de iones H⁺ por l de sangre.

El riñón típicamente facilita una eliminación de aproximadamente 100 mmol de iones H⁺/día.

A nivel molecular, el dióxido de carbono unido a proteínas (b) se une de forma reversible a las proteínas sanguíneas, tales como hemoglobina y proteínas plasmáticas, asociándose con grupos amino de las proteínas sanguíneas, por ejemplo hemoglobina, para formar proteínas carbamino, por ejemplo carbaminohemoglobina. Por tanto, el dióxido de carbono normalmente no se une al hierro, como hace el oxígeno, sino a los grupos amino de la proteína hemoglobina y a los grupos amino de las cadenas polipeptídicas de otras proteínas sanguíneas, en particular proteínas plasmáticas. Los iones bicarbonato (c), se originan a partir del dióxido de carbono que, tras su entrada en los glóbulos rojos (eritrocitos), se combina con agua para formar ácido carbónico (H₂CO₃). Esta reacción está catalizada principalmente por la enzima anhidrasa carbónica, que se encuentra, entre otros, en los glóbulos rojos. La enzima también se encuentra en el endotelio pulmonar y en otros sitios del cuerpo. El ácido carbónico se disocia entonces para formar iones bicarbonato (HCO₃⁻) y cationes hidrógeno:



Los reactivos (eductos y productos) de esta reacción están presentes en equilibrio dinámico, como lo indican cualitativamente las flechas (\rightleftharpoons) en la ecuación anterior. La adición o eliminación de uno o más reactivos (ya sea *in vivo* o *in vitro*) provoca, según el principio de Le Chatelier, un desplazamiento de la reacción de acuerdo con el equilibrio. Para que esta reacción ocurra como tal, no se requiere estrictamente anhidrasa carbónica; sin embargo, es importante para una conversión eficiente.

El oxígeno, el dióxido de carbono y los iones H^+ son transportados principalmente en la sangre y el intercambio de gases (oxígeno, dióxido de carbono, agua) con el aire circundante se produce en los pulmones.

5 Dentro del cuerpo humano o animal, fluidos como la sangre deben mantenerse dentro del estrecho rango de pH, por ejemplo en el cuerpo humano preferiblemente en el rango de pH de 7,35 a 7,45, es decir, ligeramente alcalino. Los metabolitos transportados en la sangre, tales como el dióxido de carbono (CO_2), pueden influir en el pH sanguíneo.

10 Como resultado de la actividad metabólica, el cuerpo humano o animal produce no solo dióxido de carbono, sino también moléculas orgánicas ácidas. Las moléculas orgánicas ácidas son una fuente adicional de iones H^+ . La presencia de iones H^+ influye en el pH de la sangre. Sin embargo, dentro del cuerpo humano o animal, fluidos como la sangre deben mantenerse dentro del estrecho rango de pH, por ejemplo en el cuerpo humano, en el rango de pH de 7,35 a 7,45, es decir, ligeramente alcalino. Por tanto, es importante tamponar la sangre. Cuando un sujeto sufre una afección asociada a cantidades excesivas de iones H^+ , la capacidad de tamponamiento de la sangre suele ser insuficiente para mantenerla dentro de ese intervalo de pH.

15 En general, los cationes hidrógeno que se forman cuando el ácido carbónico se disocia en cationes hidrógeno e iones bicarbonato pueden unirse a proteínas de la sangre, en particular de los eritrocitos. El principal aceptor intracelular de cationes hidrógeno, o tampón para la unión de cationes hidrógeno, es la proteína hemoglobina. La hemoglobina y, en menor medida, las proteínas plasmáticas son capaces de amortiguar el pH de la sangre, por ejemplo un exceso de cationes hidrógeno. La amortiguación de los cationes hidrógeno minimiza el cambio de pH sanguíneo a medida que la sangre atraviesa los capilares tisulares. Sin embargo, la capacidad de amortiguación no es ilimitada y, por tanto, puede producirse una acidosis. Los cationes hidrógeno se unen principalmente a las cadenas laterales de histidina de la hemoglobina.

20 El bicarbonato cumple una función bioquímica crucial en el sistema de amortiguación del pH fisiológico. En el cuerpo sano de un vertebrado (humano o animal), (a) alrededor del 5% del dióxido de carbono se transporta sin cambios, disuelto en el plasma; b) aproximadamente el 10% del dióxido de carbono se transporta unido a proteínas de la sangre, en particular hemoglobina y proteínas plasmáticas; y (c) la mayor parte del dióxido de carbono se transporta en forma de iones bicarbonato y cationes hidrógeno; los cationes hidrógeno se unen principalmente a las proteínas.

30 En los órganos respiratorios del cuerpo humano o animal sano, los pulmones, se libera dióxido de carbono; por tanto, la presión parcial de CO_2 (pCO_2) disminuye. Los valores normales de la pCO_2 en la sangre arterial de un sujeto (humano) están en el rango de 35-45 mmHg. Una pCO_2 superior a 45 mmHg se denomina en este documento " pCO_2 alta" o " pCO_2 aumentada". La hipoventilación es una posible causa de una pCO_2 elevada. Si la pCO_2 en la sangre arterial de un sujeto es superior a 45 mmHg, el sujeto puede necesitar un tratamiento para reducir la pCO_2 .

35 El término acidosis se refiere a un aumento de la acidez en el cuerpo de los mamíferos. La acidosis se puede determinar midiendo el pH de los fluidos corporales de un sujeto, en particular del plasma sanguíneo, más concretamente del plasma sanguíneo arterial. En los mamíferos, particularmente en los seres humanos, la acidosis se caracteriza por un pH del plasma sanguíneo arterial por debajo de 7,35. Generalmente, el cuerpo humano o animal no tolera valores de pH sanguíneos por debajo de 6,8, ya que un pH fuera de este rango normalmente da como resultado un daño celular irreversible. Así, la acidosis se caracteriza por un pH del plasma sanguíneo arterial de 6,8 a menos de 7,35.

40 En general, los sujetos que padecen acidosis se pueden agrupar en dos subgrupos principales, según las causas moleculares de la acidez en plasma sanguíneo: acidosis respiratoria y acidosis metabólica. A nivel molecular, la acidosis metabólica se debe a una mayor cantidad de moléculas orgánicas ácidas, provocada por una mayor producción de ácidos orgánicos (por ejemplo ácido láctico) como resultado de una mayor actividad metabólica y/o de alteraciones en la capacidad de excretar ácido a través de los riñones. A nivel molecular, la acidosis respiratoria se debe a una acumulación de dióxido de carbono en la sangre debido a la disminución de la ventilación (hipoventilación). En general, se debe a un mal funcionamiento de los pulmones. Lesiones en la cabeza, drogas (especialmente anestésicos y sedantes) y anomalías del sistema nervioso central, como tumores cerebrales, también pueden ser causa de esta afección. También puede producirse como una respuesta compensatoria a la alcalosis metabólica crónica. Si la acidosis respiratoria persiste, por ejemplo en

caso de enfermedades que comprometen la función pulmonar, como el enfisema en etapa tardía y la distrofia muscular, tales mecanismos compensatorios, es decir, la infusión de bicarbonato extraño, no pueden revertir de manera eficiente la acumulación de dióxido de carbono asociada a la acidosis respiratoria descompensada. En tales circunstancias, puede estar indicado el uso de un soporte pulmonar.

- 5 En la práctica, hay pacientes que presentan síntomas de ambas condiciones. Un sujeto dado puede sufrir cualquiera de (i) acidosis metabólica o (ii) acidosis respiratoria o (iii) una combinación de acidosis metabólica y respiratoria.

Sistemas para el soporte pulmonar de la técnica anterior

- 10 Uno de los mayores avances en medicina fue la invención y posterior uso de la ventilación mecánica para sujetos que sufrían una insuficiencia respiratoria. En Alemania, cada año más de 240.000 sujetos reciben ventilación mecánica durante un período de tratamiento promedio de 10 días. La mortalidad media de estos sujetos es del 35%. Si junto con la insuficiencia respiratoria existe una disfunción de otro órgano, la mortalidad puede aumentar hasta el 75%.

- 15 La ventilación mecánica es un método para ayudar o reemplazar mecánicamente la respiración espontánea, es decir, un método de soporte pulmonar. La ventilación mecánica puede implicar una máquina (ventilador) o la respiración puede estar asistida por un profesional de la salud, tal como una enfermera o un médico. En cualquier caso, la ventilación mecánica puede conllevar un dispositivo que penetre en el cuerpo del sujeto ("ventilación mecánica invasiva"), es decir, tanto entrando por la boca (como un tubo endotraqueal) o a través de la piel (como un tubo de traqueotomía). Existen dos formas principales de ventilación mecánica: ventilación
20 con presión positiva, en la que un gas /por ejemplo aire) se empuja hacia la tráquea, y ventilación con presión negativa, por ejemplo colocando el tórax del paciente en una cámara de baja presión, lo que provoca la extensión del tórax y, por tanto, succionando aire hacia los pulmones del paciente. Además de todos los efectos positivos de la ventilación mecánica, también existen desventajas no deseadas: las consecuencias no deseadas pueden incluir, entre otras, las siguientes: reducción de la perfusión sanguínea de los órganos
25 internos hasta un 30%, por ejemplo del hígado, disminución de la presión arterial, aumento de la presión intraabdominal, disminución de la función renal excretora, lesión pulmonar inducida por ventilador (VILI), barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonía, disnea de sujetos sedados tratados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), deshabituación después de aproximadamente 48 h de ventilación (véase, por ejemplo, Larsen y Ziegenfu, Beatmung, Springer, Berlín Heidelberg, 2013; y Schmidt y col., Intensive Care Med., vol. 40, , pág. 1-10, 2014).

- Algunas de las consecuencias no deseadas de la ventilación mecánica pueden abordarse mediante sistemas de apoyo pulmonar extracorpóreos. Estos sistemas tienen como objetivo la oxigenación extracorpórea de la sangre o la eliminación extracorpórea del dióxido de carbono de la sangre. Hoy en día, la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es uno de los tratamientos más comunes de soporte pulmonar
35 extracorpóreo, utilizado para ayudar o reemplazar la función de los pulmones. La sangre se extrae del cuerpo y se introduce en un dispositivo que tiene una membrana (membrana porosa para tratamientos a corto plazo o membrana no porosa para tratamientos a largo plazo) que separa la sangre de una fase gaseosa (oxígeno o mezcla de gases que comprende oxígeno), permitiendo la oxigenación de la sangre. Dado que las tasas de flujo sanguíneo extracorpóreo durante la ECMO son similares al rendimiento cardíaco, de hasta
40 aproximadamente 7 l/min, es posible combinar la ECMO con el soporte cardíaco incluyendo una bomba en el sistema (ECLS, soporte vital extracorpóreo). Como alternativa a la oxigenación por membrana, el oxígeno se puede introducir directamente en la sangre extracorpórea, por ejemplo mediante un líquido (super)saturado en oxígeno, tal como se describe en la US 6.344.489 B1 (Wayne State University) y la US 6.607.698 B1 (Therox/Wayne State University). Sin embargo, la introducción extracorpórea de un líquido típicamente
45 aumenta el volumen de la sangre; por tanto, se requiere reducir el volumen antes de la reintroducción de la sangre enriquecida con gas en el cuerpo humano o animal. La introducción de un líquido saturado o sobresaturado con gas aumenta el riesgo de formación de burbujas. Sin embargo, en general, la presencia de burbujas, en particular de burbujas de oxígeno, puede causar una desnaturalización no deseada de las proteínas sanguíneas y, por tanto, la aplicación de estos métodos y sistemas requiere un cuidado extremo para
50 minimizar la formación de burbujas. Alternativamente, la sangre se puede oxigenar directamente, es decir, sin membrana de intercambio de gases, por ejemplo inyectando oxígeno en la sangre mediante un oxigenador de

burbujas. Este método está asociado a la formación indeseada de espuma y con riesgo de embolia gaseosa. Este método no es adecuado para tratar la acidosis.

Algunos métodos de la técnica anterior se basan en caudales sanguíneos elevados y especialmente en caudales de gas de barrido elevados; sin embargo, esto puede causar una embolia gaseosa en el lado
5 sanguíneo. Como remedio se puede prever un filtro arterial; sin embargo, esto aumenta el riesgo de reacciones ante un cuerpo extraño.

El tratamiento de sujetos con función pulmonar alterada solo mediante oxigenación no sustituye completamente la función pulmonar. Se han desarrollado sistemas y métodos, principalmente para la eliminación extracorpórea de dióxido de carbono (ECCO₂R). Dicho tratamiento puede estar indicado, por ejemplo, en caso de acidosis
10 respiratoria. Según lo revisado por Baker et al., J. Intens. Care Soc, 13: 232-236 (2012), los sistemas ECCO₂R habitualmente se basan en el uso de una membrana de intercambio de gases, a través de la cual se difunde el dióxido de carbono desde la sangre extracorpórea hacia una cámara de gas. Según ese artículo, el sistema AV-ECCO₂R (Novalung, Alemania) es, con mucho, la técnica ECCO₂R más utilizada. Este sistema se basa en poner en contacto la sangre, en un circuito extracorpóreo, con una membrana permeable a los gases que tiene
15 un gas (oxígeno o una mezcla de gases que comprende oxígeno) como "gas de barrido" al otro lado de la membrana, lo que permite que el dióxido de carbono gas cruce la membrana y sea retirado de la cámara de gas mediante el flujo de gas de barrido. Por ejemplo, el documento WO 2010/091867 A1 (Novalung) describe un aparato para el tratamiento de un líquido biológico en un sistema de tres cámaras. Una primera cámara es adecuada para recibir un líquido biológico tal como sangre y una segunda cámara, separada de la primera
20 cámara por una membrana permeable a los gases pero impermeable a los líquidos, opcionalmente es capaz de recibir un gas tal como oxígeno. Debido a la permeabilidad a los gases de la membrana, el gas dióxido de carbono puede difundirse desde la primera cámara hacia la segunda cámara (proporcionando así ECCO₂R) y, opcionalmente, el gas oxígeno puede difundirse desde la segunda cámara hacia la primera cámara, proporcionando así un apoyo pulmonar extracorpóreo. Las moléculas pequeñas, como el agua, se pueden eliminar de la primera cámara a través de una membrana permeable a los líquidos hacia una tercera cámara. Este sistema de tres cámaras es relativamente complicado y puede estar asociado con una alta resistencia al flujo desventajosa. Además, existe en el mercado la Respiratory Dialysis® (ALung Technologies). Este método se basa en un gas de barrido en lugar de un líquido de diálisis. Este método no es adecuado para ajustar el equilibrio ácido-base y/o la homeostasis electrolítica de la sangre y no es adecuado para dispositivos de diálisis
25 tradicionales (Cove et al. Critical Care 2012, 16:232).

En general, la eficacia tanto de la oxigenación como de la eliminación del dióxido de carbono de la sangre depende de la tasa de flujo sanguíneo y sucede lo siguiente: cuanto mayor es la tasa de flujo sanguíneo, mejor será la oxigenación para todo el sujeto (por ejemplo el paciente) y cuanto menor es la velocidad del flujo sanguíneo, mejor será la eliminación de dióxido de carbono de la sangre (ECCO₂R). Típicamente, un alto flujo
35 (adecuado para ECMO) se refiere a > 2.400 ml/min; un flujo medio (adecuado para ECMO y ECCO₂R) se refiere a 800-2400 ml/min y un flujo bajo (adecuado para ECCO₂R) se refiere a < 800 ml/min. Para ECCO₂R de última generación es adecuado un caudal de sangre más bajo que para ECMO (es decir, aproximadamente 2 l/min o menos). Dichos caudales de sangre se consiguen, por ejemplo, con el comúnmente utilizado pECLA (asistencia pulmonar extracorpórea sin bomba).

La respiración líquida es una forma alternativa de soporte pulmonar del estado de la técnica. En este método, un organismo (por ejemplo un ser humano) respira un líquido rico en oxígeno (tal como un perfluorocarbono), en lugar de respirar aire en métodos de TLV (ventilación total de líquido) o PLV (ventilación parcial de líquido), donde el PFC (perfluorocarbono) contenido en el líquido inunda los pulmones mediante un ventilador mecánico para transportar gases respiratorios como oxígeno y dióxido de carbono (Lachmann et al., Intensivmed. und
45 Notfallmed., vol. 34, pp. 513-526 (1997). Aún no se ha establecido un modo estándar de aplicación para la respiración líquida.

En el estado de la técnica, la extracción de sangre de un sujeto a un circuito extracorpóreo se practica no solo con fines de soporte pulmonar (oxigenación y/o eliminación de CO₂), sino alternativamente para dar soporte a otros órganos, como el hígado o el riñón. Dichos métodos normalmente implican el contacto de la sangre con
50 un líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable, lo que permite transferir las sustancias no deseadas desde la sangre, mediante el gradiente de concentración, al líquido de diálisis y, opcionalmente, de las sustancias deseadas en la dirección opuesta. Estos sistemas de la técnica anterior están dirigidos a otros

fines, es decir, soporte renal y/o soporte hepático. Por ejemplo, la diálisis de soporte renal puede estar indicada en casos de acidosis, lo que puede resultar en insuficiencia renal crónica (IRC). El documento WO 03/094998 A1 (Hepa Wash) y la US2005/082225 A1 describen un aparato y un método para eliminar sustancias unidas a proteínas (en particular toxinas) de la sangre, que se basan en un líquido absorbente adecuado como líquido de diálisis para la diálisis hepática, donde el líquido de diálisis comprende albúmina, y puede comprender opcionalmente cafeína, ambos con el fin de unir toxinas a la albúmina. Sin embargo, estos métodos de la técnica anterior no están dirigidos a una eliminación eficaz de dióxido de carbono (CO₂), catión hidrógeno (H⁺) y bicarbonato (HCO₃⁻), ni a la oxigenación de la sangre. Por tanto, tales métodos no están adaptados para sustituir el mal funcionamiento pulmonar; en particular, no están adaptados para oxigenar la sangre y para eliminar el dióxido de carbono de la misma.

La US3.953.329 A se refiere a la eliminación de dióxido de carbono del plasma sanguíneo. Este documento describe burbujas de aire o de oxígeno mediante un electrolito para la eliminación del dióxido de carbono.

En el dispositivo descrito en la US2012/190103A1, la sangre fluye a través de una primera cámara donde puede ser oxigenada mediante un gas, es decir oxígeno, fluyendo hasta una segunda cámara separada de la primera cámara mediante una membrana permeable al gas y una membrana impermeable a los líquidos.

Problema a resolver

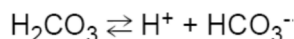
El objeto de la presente invención es proporcionar un líquido de diálisis para su uso en un método adecuado para el soporte pulmonar extracorpóreo, el cual permite la oxigenación así como la eliminación de dióxido de carbono (ECCO₂R). También se desea superar las desventajas asociadas al contacto aire-sangre en los dispositivos de intercambio de gases de membrana tradicionales (por ejemplo ECCO₂R y ECMO). También es objeto de la invención proporcionar un soporte pulmonar con capacidades cuantitativas superiores: para el soporte pulmonar, la eliminación de CO₂ (o alternativa o adicionalmente la eliminación del par iónico H⁺/bicarbonato) tiene que estar en el rango de mmol. Así, es un objeto lograr la eliminación combinada de iones H⁺ y bicarbonato en cantidades superiores, es decir, en ese intervalo. Los inventores han encontrado que estos y otros objetos pueden lograrse mediante las características definidas en las reivindicaciones.

Términos y definiciones

Siempre que se utilice aquí el término "que comprende", se permite que puedan estar presentes más elementos que los elementos realmente enumerados. Sin embargo, en algunas realizaciones, "que comprende", tal como se usa aquí, debe interpretarse de manera más restringida, de modo que sea sinónimo de los términos "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

La acidosis se refiere a un aumento de la acidez (es decir, un aumento de la concentración de cationes hidrógeno) en la sangre y otros tejidos corporales. Si no se especifica más, típicamente se refiere a una acidez incrementada del plasma sanguíneo. El aumento de la acidez normalmente significa que el pH del plasma sanguíneo arterial es inferior a 7,35, normalmente de 6,8 a menos de 7,35.

Equilibrio del bicarbonato se refiere al equilibrio entre el ácido carbónico y el bicarbonato/catión hidrógeno:

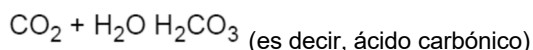


El equilibrio es dinámico y la disociación se produce de forma espontánea (es decir, sin depender de la catálisis de una enzima tal como la carboanhidrasa).

Efecto Bohr: En general, la afinidad de unión del oxígeno a la hemoglobina está influenciada por el pH (y, por tanto, por la concentración de cationes hidrógeno) y por la presión parcial del dióxido de carbono (pCO₂). Por tanto, la oxigenación de la hemoglobina y la eliminación del dióxido de carbono de la hemoglobina se influyen mutuamente. Este fenómeno se conoce como efecto Bohr. Para referencia, así como para otros aspectos del efecto Bohr, véase R. F. Schmidt, F. Lang y M. Heckmann, Eds., Physiologie des Menschen. Berlín, Heidelberg: Springer Berlín Heidelberg, 2011; y J. B. West, Respiratory Physiology: The Essentials. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

5 Agente tampón se usa aquí para referirse a un ácido o base débil adecuado para mantener la acidez (pH) de una solución cerca de un cierto valor (por ejemplo cerca del valor pKa del ácido o base débil, por ejemplo pH = pKa + 1), incluso si se añade un compuesto ácido o básico. El término agente tampón se puede utilizar tanto para compuestos sólidos como en disolución. Los agentes tampón son típicamente solubles en solución, preferiblemente en solución acuosa. La función de un agente tampón es evitar un cambio no deseado del pH cuando se añade un compuesto ácido o básico a dicha solución. Las sales de un ácido o base débil adecuado para mantener la acidez (pH) de una solución cerca de un cierto valor también pueden denominarse agentes tampón.

10 Carboanhidrasa se refiere a una enzima que cataliza la conversión reversible del dióxido de carbono disuelto en ácido carbónico:



La carboanhidrasa está naturalmente presente en los glóbulos rojos (eritrocitos) y en otros sitios del cuerpo humano o animal.

15 Los eritrocitos o glóbulos rojos o RBC rojos se refieren sinónimamente a las células sanguíneas del organismo vertebrado caracterizadas por la presencia de hemoglobina en el citoplasma. Los RBC toman oxígeno en los pulmones y lo liberan en los tejidos periféricos y captan sustancias no deseadas, como cationes hidrógeno y dióxido de carbono, de los tejidos periféricos y los liberan en los pulmones. Principalmente, la liberación/captación en los tejidos periféricos se produce mientras los eritrocitos atraviesan los capilares de estos tejidos.

20 Extracorpóreo se refiere a cualquier proceso, actividad, sustancia o dispositivo que está presente o se realiza fuera del cuerpo de un ser humano o animal. Si un proceso, actividad, sustancia o dispositivo está presente o se realiza parcialmente fuera del cuerpo de un ser humano o animal, el término se refiere a la parte externa al cuerpo.

25 Fluido generalmente se refiere a un estado no sólido de la materia. Típicamente, un fluido es un líquido o un gas.

30 Efecto Haldane: En general, la hemoglobina desoxigenada tiene la capacidad de unir más iones H^+ que la hemoglobina oxigenada. Este aspecto pertenece a un fenómeno que puede denominarse efecto Haldane. La importancia del efecto Haldane reside en el hecho de que la oxigenación de la hemoglobina (típicamente en los pulmones) promueve la disociación del H^+ de la hemoglobina (Hb), lo que modifica el equilibrio del bicarbonato hacia la formación de CO_2 ; por tanto, el CO_2 se libera de los eritrocitos en el sitio de oxigenación de la hemoglobina. Como referencia, así como para otros aspectos del efecto Haldane, véase R. F. Schmidt, F. Lang y M. Heckmann, Eds., *Physiologie des Menschen*. Berlín, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011; y J. B. West, *Respiratory Physiology: The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

35 Hemo, o Haemo, se refiere a un resto porfirina (anillo orgánico heterocíclico) que comprende un ion Fe^{2+} (ferroso) contenido en el centro de un sistema de anillo orgánico heterocíclico (porfirina). El hemo está comprendido en la hemoglobina.

40 Hemoglobina, o Hb corta, es una proteína típicamente presente en los glóbulos rojos del organismo vertebrado. Las cadenas peptídicas de la hemoglobina contienen numerosos grupos amino y carboxilo. Típicamente, la molécula de hemoglobina se compone de cuatro subunidades de proteínas globulares. Cada subunidad está compuesta por una cadena proteica (globina) asociada a un grupo hemo no proteico. La hemoglobina es capaz de unirse de forma reversible a moléculas pequeñas como metabolitos, especialmente oxígeno (O_2), cationes hidrógeno (H^+) y dióxido de carbono (CO_2) o solvatos de cualquiera de estos. En general, el oxígeno puede unirse de forma reversible al grupo hemo. Por el contrario, el dióxido de carbono normalmente puede unirse de forma reversible a los grupos amino (normalmente en los terminales N y en las cadenas laterales de los residuos arginina y lisina en la hemoglobina), lo que conduce a la formación de grupos carbamino. La hemoglobina que

45 tiene uno o más grupos carbamino se denomina carbaminohemoglobina. La carbaminohemoglobina es el principal contribuyente al efecto Haldane. En general, se cree que la carbaminohemoglobina representa aproximadamente el 10% del transporte de dióxido de carbono en los mamíferos. Finalmente, los grupos

- carboxilo de la hemoglobina son capaces de unirse y, por tanto, tamponar los cationes hidrógeno (dichos cationes hidrógeno se forman típicamente como resultado de la disociación del CO_2 y el equilibrio del bicarbonato). En el rango de pH fisiológico normal, gran parte de la unión de los cationes hidrógeno por la hemoglobina ocurre en el grupo imidazol del aminoácido histidina, presente en la cadena de globina. La hemoglobina desoxigenada acepta mejor los cationes hidrógeno que la hemoglobina oxigenada.

Hidrogenocarbonato o bicarbonato indistintamente se refieren a un anión de fórmula química HCO_3^- . El bicarbonato es una forma intermedia de la desprotonación del ácido carbónico. Es un anión poliatómico. A menos que el contexto indique lo contrario, el término se usa aquí para el anión hidrógeno (HCO_3^-) y para cualquier sal bicarbonato, por ejemplo bicarbonato de sodio.

- Catión hidrógeno o ión hidrógeno o H^+ se usan indistintamente aquí para referirse a una forma catiónica del hidrógeno atómico. Todos estos términos incluyen colectivamente cationes de todos los isótopos de hidrógeno, en particular protón, deuterón y tritón. En solución acuosa, los cationes hidrógeno normalmente forman solvatos por la adición de una o más moléculas de agua. Estos solvatos se denominan iones hidroxonio y pueden describirse mediante la fórmula general $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$; siendo n un número entero como 0, 1, 2, 3, 4 o más de 4; más típicamente 1 o 4. El término catión hidrógeno también se puede usar aquí para referirse a un catión hidrógeno en solución o a estados solvatados de un catión hidrógeno.

Metabolito, tal como se usa aquí, se refiere a cualquier intermedio o producto del metabolismo humano o animal. Los metabolitos particulares de importancia en la presente invención son dióxido de carbono, bicarbonato y catión hidrógeno.

- Oxígeno se refiere aquí a dióxígeno molecular (O_2), a menos que el contexto indique lo contrario. El oxígeno es esencial para la respiración celular de todos los organismos aeróbicos, incluidos los mamíferos.

- Hemoglobina oxigenada/desoxigenada se refiere al estado de oxigenación de la hemoglobina. Dado que la hemoglobina normalmente está compuesta por cuatro subunidades de la proteína hemoglobina, cada una de las cuales se puede oxigenar/desoxigenar de forma reversible, son posibles cinco estados de oxigenación: la forma totalmente desoxigenada (las cuatro subunidades desoxigenadas) denominada siempre "desoxigenada"; la forma completamente oxigenada (las cuatro subunidades oxigenadas) denominada siempre "oxigenada". Los términos "oxigenada" y "desoxigenada" también se utilizan aquí como términos relativos: por ejemplo, en relación con una forma de hemoglobina con una subunidad oxigenada, las formas que tienen dos, tres o cuatro subunidades oxigenadas pueden denominarse todas hemoglobina "oxigenada". Por el contrario, la misma forma con una subunidad oxigenada puede denominarse hemoglobina "oxigenada" en relación con una forma que no tiene ninguna subunidad oxigenada (es decir, todas las subunidades desoxigenadas). La hemoglobina desoxigenada también se conoce como desoxihemoglobina. La hemoglobina oxigenada también se conoce como oxihemoglobina. Aquí, el término hemoglobina se usa simultáneamente para oxihemoglobina y desoxihemoglobina, a menos que el contexto indique lo contrario. En particular, los términos oxihemoglobina/desoxihemoglobina no requieren que una cantidad específica de cationes hidrógeno se unan a la proteína oxihemoglobina/desoxihemoglobina. Sin embargo, la cantidad de cationes hidrógeno que se unen generalmente se correlaciona con el estado de oxigenación (ver efecto Haldane y efecto Bohr).

$p\text{CO}_2$ se refiere a la presión parcial del dióxido de carbono (CO_2) en un fluido, por ejemplo en plasma sanguíneo o líquido de diálisis.

- $p\text{O}_2$ se refiere a la presión parcial de oxígeno (O_2) en un fluido, por ejemplo en plasma sanguíneo o líquido de diálisis.

Tejido periférico se refiere aquí a cualquier tejido no pulmonar (tejido no branquial) de un vertebrado, en particular tejido no pulmonar de un mamífero.

Plasma se refiere aquí al plasma sanguíneo, es decir, la fracción líquida intravascular extracelular de la sangre.

- pH o valor pH se refiere al negativo del logaritmo en base 10 de la actividad del ion hidrógeno. Las soluciones con un pH inferior a 7 son ácidas y las soluciones con un pH superior a 7 son alcalinas o básicas.

pKa es un índice para expresar la acidez de los ácidos débiles, definiéndose pKa de la siguiente manera. En general, los ácidos débiles se presentan parcialmente disociados en disolución acuosa según el siguiente equilibrio:

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

- 5 Este equilibrio define el valor pKa como sigue:

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

En general, cuanto menor es el valor de pKa, más fuerte es el ácido.

- 10 Bicarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio se refieren indistintamente al compuesto químico (soluble en agua) de $NaHCO_3$ (también conocido como bicarbonato de sodio o bicarbonato sódico) en cualquier forma, por ejemplo cristalino (por ejemplo anhidro o cualquier hidrato), o disuelto en solución, por ejemplo en solución acuosa.

Carbonato de sodio se refiere a la sal disódica (soluble en agua) del ácido carbónico (Na_2CO_3 , también conocida como soda de lavado o ceniza de sosa) en cualquier forma, por ejemplo cristalina (por ejemplo anhidra o cualquier hidrato, tal como heptahidrato o decahidrato), o disuelto en solución, por ejemplo en solución acuosa.

- 15 Solvato se refiere a un soluto rodeado o complejoado por moléculas de disolvente. La solvatación es una interacción de un soluto (por ejemplo un ion como el catión hidrógeno (H^+), bicarbonato (HCO_3^-) con el disolvente (por ejemplo agua). En estado solvatado, el solvato normalmente está estabilizado (a diferencia de un estado no solvatado). A menos que el contexto indique lo contrario, solvato se refiere preferiblemente aquí a un soluto que está solvatado en agua.
- 20 Sujeto o paciente se refiere a un individuo humano o animal, preferiblemente humano. Un sujeto puede estar sano o padecer al menos una condición médica, enfermedad o afección. Un paciente es un sujeto que padece al menos una condición médica, enfermedad o afección. En el contexto de esta especificación, el término paciente puede designar un individuo que padece una o más de las condiciones específicas aquí descritas.

Breve descripción de las Figuras:

- 25 Figura 1: Resultados de la capacidad amortiguadora de soluciones que comprenden bicarbonato y/o albúmina (para más detalles, Ejemplo 1).
 Figura 2: Resumen esquemático de realizaciones de la presente invención.
 Figura 2a: Soporte pulmonar para pacientes con función renal completa.
 Figura 2B: Soporte pulmonar para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.
 30 Figura 2C: Soporte pulmonar para el tratamiento de pacientes que padecen insuficiencia renal y hepática (es decir, con eliminación de toxinas y/o líquidos y/o compensación de electrolitos).
 Figura 2D: Diálisis de un solo paso para pacientes que requieren soporte pulmonar y/o soporte renal y/o soporte hepático y/o una compensación electrolítica de Na, K, Ca, Cl...

Los números utilizados en las Fig. 2A a 2D tienen los siguientes significados:

- 35 1 cámara para sangre (primera cámara)
 2 cámara para líquido de diálisis (segunda cámara)
 3 unidad de medida de pH
 4 bomba de recirculación para líquido de diálisis
 5 bomba de sangre en circuito de sangre extracorpóreo
 40 6 oxígeno líquido/ líquido enriquecido con oxígeno y/o sólido
 7 oxígeno / líquido enriquecido con oxígeno y/o sólido
 8 oxígeno / líquido enriquecido con oxígeno y/o sólido
 9 H^+ y/u OH^-

- 10 adición de 6 al circuito de sangre extracorpóreo
- 11 adición de 7 al circuito extracorpóreo de sangre
- 12 adición de 8 al líquido de diálisis
- 13 adición de 9 al líquido de diálisis
- 5 14 adsorbente
- 15 eliminación de CO_2 , HCO_3^- , CO_3^{2-} y/o líquido y/o líquido de diálisis
- 16 unidad de reprocesamiento de líquido de diálisis
- 17 entrada de un solo paso (bomba)
- 18 salida de un solo paso (bomba)

- 10 No es necesario que todos los elementos 1 a 18 se materialicen en combinación. Sin embargo, el proceso en el que se emplea el líquido de diálisis requiere al menos una cámara para la sangre (primera cámara) y una cámara para líquido de diálisis (segunda cámara).

- Realizaciones ilustrativas del proceso en el que se emplea el líquidos de diálisis son las siguientes: en una realización de un solo paso, nº 17 y 18 se pueden materializar en bombas, válvulas, caudalímetros, cámaras de equilibrado o una combinación de las aquí mencionadas como estado de la técnica para sistemas de equilibrado de un solo paso. Puede llevarse a cabo una eliminación adicional de líquido del circuito de diálisis y/o del circuito de sangre extracorpóreo, por ejemplo ultrafiltrado, por el nº 18 o por un dispositivo separado antes de nº 18 y después del nº 2.

- Se puede realizar la integración del nº 12-15 o de uno de estos en el nº 16. Nº 12-14 se pueden combinar en una unidad o realizar por separado. Pueden llevarse a cabo los números 6-8 y 10-12 o solo uno, dos o cualquier combinación de estos. El número 5 puede preceder al número 10, colocado entre el número 10 y el número 1, entre el número 1 y el número 11 y después del número 11. El número 4 se puede ubicar entre el número 2, el número 3 y el número 12-16. El número 12 se puede ubicar antes o después del número 13 en la ruta de flujo del líquido de diálisis, pero se ubica preferiblemente después del número 14. El número 14 sigue preferiblemente al número 13 en la ruta de flujo del líquido de diálisis.

- En las realizaciones mostradas en los paneles de esta figura, el dióxido de carbono y/o el bicarbonato y/o los cationes carbonato y/o hidrógeno se eliminan a través de una membrana semipermeable que separa la primera cámara de la segunda cámara. La oxigenación se realiza directa o indirectamente de acuerdo con cualquiera de los siguientes: (B) mediante la introducción de oxígeno (por ejemplo, una solución enriquecida con oxígeno) en el líquido de diálisis, lo que resulta en un líquido de diálisis enriquecido con oxígeno; y/o (C) mediante la introducción de oxígeno (por ejemplo una solución enriquecida con oxígeno) en la sangre antes de pasar por el dializador (dispositivo de diálisis) y/o (D) mediante la introducción de oxígeno (por ejemplo una solución enriquecida con oxígeno) en la sangre antes de pasar por el dializador (dispositivo de diálisis). La figura también muestra una realización donde el líquido de diálisis usado se recircula (recicla). Tal reciclaje es opcional pero preferente. Normalmente, la recirculación del líquido de diálisis se logra mediante al menos una bomba, preferiblemente con un caudal ajustable de 10 ml/min a 11.000 ml/min. Figura 3: Niveles de Ca^{2+} en líquido de diálisis y sangre con el tiempo (para más detalles, consulte el Ejemplo 2).

Figura 4: Resultados de la oxigenación (para más detalles, véase el Ejemplo 3).

- O_2Hb [%]: Saturación de oxígeno de la hemoglobina (en %)
- 40 O_2Hb pre: saturación de oxígeno de la hemoglobina, medida antes de la entrada de la sangre en la primera cámara.
- O_2Hb post: saturación de oxígeno de la hemoglobina, medida después de la salida de la sangre de la primera cámara.

Descripción detallada

- 45 Los objetos son relativos al líquido de diálisis para su uso en un método como se define en las reivindicaciones. De esta manera se superan las deficiencias de los métodos o procesos de la técnica anterior. En particular, los presentes inventores encontraron que se pueden lograr ventajas sobre los métodos o procesos convencionales de soporte pulmonar extracorpóreo basados en una fase gaseosa para el soporte pulmonar utilizando un fluido de diálisis líquido (líquido de diálisis) en un método para el soporte pulmonar extracorpóreo. Este método

permite oxigenar eficazmente la sangre, eliminar el dióxido de carbono de la sangre y/o ajustar el pH de la sangre a un valor normal o deseado y/o ajustar (aumentar o disminuir) la concentración de bicarbonato en sangre. Por tanto, el líquido de diálisis para su uso en el método permite un soporte pulmonar eficiente y versátil, y puede reforzar más órganos, según las necesidades de los sujetos individuales.

- 5 Los inventores encontraron que, en el método de diálisis líquido/líquido en el que se emplea el líquido de diálisis se puede aprovechar el efecto Haldane y/o el efecto Bohr. Sin embargo, la presente invención no se limita a un efecto de elección particular o a una teoría particular para explicar cualquiera de estos efectos. Hablando de forma más general, la invención se basa, entre otras cosas, en el descubrimiento de que la unión de ciertas sustancias a la hemoglobina puede explotarse favorablemente cuando la sangre se pone en contacto con un
- 10 líquido de diálisis como se define aquí y la sangre se oxigena directa o indirectamente como se define en las reivindicaciones.

El efecto Haldane se ha descrito anteriormente como un fenómeno que ocurre en el cuerpo de los vertebrados. Aquí, así como en la técnica anterior, en general el efecto Haldane se refiere al fenómeno de que las afinidades de unión de los ligandos de la hemoglobina, en particular oxígeno, dióxido de carbono y catión hidrógeno (H^+),

15 a la hemoglobina no son estáticas, es decir, no son idénticas en todas las condiciones, de modo que, en términos generales, cuando un ligando se libera de la hemoglobina o se une a la hemoglobina, esto puede resultar en que la afinidad de unión por otro ligando aumenta o disminuye. En el cuerpo de un vertebrado (humano o animal) sano, el efecto Haldane se observa en los tejidos periféricos, en particular en los capilares de los tejidos periféricos (donde el oxígeno se libera de la hemoglobina) y en los pulmones (donde el oxígeno

20 se une a la hemoglobina). Para ilustrar mejor la presente invención, el efecto Haldane se explica en general en este documento mediante una descripción ilustrativa de los fenómenos que ocurren en los tejidos periféricos (1) y en los pulmones (2) del cuerpo humano o animal sano, como sigue:

(1) En general, en el cuerpo de los vertebrados (humanos o animales), el dióxido de carbono se produce en los tejidos periféricos como resultado de la actividad metabólica. En los capilares de los tejidos

25 periféricos, el dióxido de carbono producido en los tejidos se difunde hacia la sangre siguiendo su gradiente de presión parcial, principalmente hacia los eritrocitos. Como se describió anteriormente, el dióxido de carbono está presente en equilibrio dinámico con el ácido carbónico y el par catiónico bicarbonato/hidrógeno. Los cationes hidrógeno, a su vez, pueden unirse a proteínas en la sangre, particularmente en los eritrocitos. El principal aceptor intracelular de cationes hidrógeno, o tampón para la

30 unión de cationes hidrógeno, es la proteína hemoglobina. Los cationes hidrógeno se unen principalmente a las cadenas laterales histidina de la hemoglobina. Cuando se libera oxígeno del hemo de la hemoglobina, es decir, cuando la oxihemoglobina se desoxigena, aumenta la afinidad de la hemoglobina por los cationes hidrógeno. Así, en esta etapa, la hemoglobina se convierte en una base más fuerte o en un ácido más débil, lo que hace que haya más sitios disponibles para tamponar los cationes hidrógeno. En otras palabras, la

35 desoxihemoglobina tiene una mayor afinidad por los protones que la oxihemoglobina. Por tanto, los cationes hidrógeno se unen a la hemoglobina (desoxihemoglobina) tras la liberación de oxígeno. La unión de los cationes hidrógeno a la hemoglobina y, por tanto, la extracción de los cationes hidrógeno libres de la sangre provoca, según el principio de Le Chatelier, un desplazamiento de la reacción

$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$ a la derecha. Además, la hemoglobina desoxigenada favorece la

40 unión de los cationes hidrógeno y, por tanto, la formación de bicarbonato. La formación de bicarbonato aumenta la capacidad de la sangre para transportar dióxido de carbono.

(2) En general, en los pulmones de un humano o animal sano, cuando el oxígeno se une al hemo de la hemoglobina (es decir, la desoxihemoglobina se oxigena), el efecto Haldane es responsable de la inversión de las reacciones anteriores: brevemente, la oxigenación de la hemoglobina promueve la disociación de los

45 cationes hidrógeno de la hemoglobina, desplazando el equilibrio del tampón bicarbonato hacia la formación de CO_2 ; así se libera CO_2 de los eritrocitos. En el epitelio respiratorio, el dióxido de carbono se difunde siguiendo su gradiente de presión parcial desde las superficies respiratorias hacia el medio ambiente. Esta difusión y la consiguiente disminución de la tensión del dióxido de carbono intracelular generan un desequilibrio para la reacción del bicarbonato y el dióxido de carbono y, por tanto, el bicarbonato se

50 deshidrata a dióxido de carbono (típicamente con ayuda de la enzima carboanhidrasa en los eritrocitos). Los cationes hidrógeno necesarios para esta reacción se liberan de la hemoglobina. Por tanto, los cationes

hidrógeno se liberan de la hemoglobina por su unión al oxígeno. El catión hidrógeno disociado reacciona con el bicarbonato (HCO_3^-) para formar ácido carbónico (H_2CO_3) y dicho ácido carbónico reacciona además - en general con la ayuda de la enzima carboanhidrasa presente en los eritrocitos - para dar agua y CO_2 , favoreciendo la unión del oxígeno a la hemoglobina. el desplazamiento del equilibrio del tampón de bicarbonato hacia la formación de CO_2 . En los pulmones del cuerpo sano de un vertebrado (humano o animal), los glóbulos rojos normalmente liberan el CO_2 como consecuencia de la oxigenación de la hemoglobina.

El hecho de que la afinidad de unión del oxígeno a la hemoglobina esté influida por el pH (y, por tanto, por la concentración de cationes hidrógeno) y por la presión parcial del dióxido de carbono (pCO_2) también se conoce como efecto Bohr.

Así, en general, la desoxihemoglobina puede unirse a más cationes hidrógeno (tiene una mayor afinidad por los cationes hidrógeno) que la oxihemoglobina: es ampliamente aceptado que la razón molecular de este fenómeno reside en el hecho de que los restos aceptores de hidrógeno de la desoxihemoglobina, como el imidazol de las cadenas histidina laterales, tienen mayor capacidad de unir cationes hidrógeno (tienen una mayor afinidad por unir cationes hidrógeno) que los mismos restos aceptores de hidrógeno o equivalentes de la desoxihemoglobina. Sin pretender estar limitado por una teoría particular, se piensa que la estructura electrónica de la cadena peptídica de la globina se altera durante la unión o liberación de oxígeno, provocando así el cambio de la afinidad del catión hidrógeno. Este fenómeno permite que la desoxigenación de la hemoglobina promueva la asociación de cationes hidrógeno a la hemoglobina, lo que desplaza el equilibrio del tampón bicarbonato hacia la formación de bicarbonato (HCO_3^-); por lo que la capacidad de transporte de CO_2 de la sangre aumenta, y viceversa, se denomina "efecto Haldane". Debido al efecto Haldane, la hemoglobina desoxigenada (desoxihemoglobina) tiene mayor capacidad para neutralizar (tamponar) los iones H^+ que la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina). En el cuerpo sano del vertebrado (humano o animal), el efecto Haldane es un mecanismo importante para facilitar el transporte de CO_2 minimizando los cambios del H^+ libre o el pH sanguíneo.

En la presente invención, se puede aprovechar el efecto Haldane, de modo que la oxigenación y la eliminación de dióxido de carbono se influyen mutuamente de forma positiva. Sin embargo, la presente invención utiliza los beneficios del efecto Haldane fuera del cuerpo humano o animal. El método de soporte pulmonar extracorpóreo en el que se emplea el líquido de diálisis comprende ambas funciones, la eliminación de dióxido de carbono y la oxigenación de la sangre, necesarias para un soporte pulmonar completo. Sin embargo, la unidad de eliminación de dióxido de carbono y la unidad de oxigenación de la sangre están espacialmente separadas en el proceso.

La presente invención permite eliminar al menos una sustancia no deseada de la sangre, seleccionándose la sustancia no deseada del grupo consistente en dióxido de carbono (CO_2), catión hidrógeno (H^+), carbonato de hidrógeno (HCO_3^-). Para eliminar al menos una sustancia no deseada de la sangre, el proceso en el que se emplea el líquido de diálisis no requiere una membrana de intercambio de gases (es decir, una membrana que tenga al menos un lado sanguíneo y otro lado una fase gas). En vez de ello, la eliminación de la sustancia no deseada se produce a través de una membrana semipermeable que tiene un líquido en ambos lados de la membrana semipermeable, es decir, sangre en un lado y un líquido de diálisis en el otro lado respectivo. La presente invención permite la regulación y el control por separado de la oxigenación y de la eliminación de al menos una sustancia no deseada. Además, la presente invención permite ajustar una tasa específica de eliminación de dióxido de carbono, oxigenación o (sobre)oxigenación de la sangre y ajustar el pH sanguíneo a un nivel deseado.

La presente invención también permite estabilizar el pH sanguíneo o ajustar el pH de la sangre a un valor deseado o normal. Típicamente, un valor deseado o normal del pH de la sangre está en el rango de pH de 7,35 a 7,45, preferiblemente de 7,36 a 7,44, más preferiblemente de 7,37 a 7,43, más preferiblemente de 7,38 a 7,42, más preferiblemente de 7,39 a 7,41 y con total preferencia alrededor de 7,40. Más generalmente, puede ser caeptable un rango de pH sanguíneo de pH 6,8 a pH 8,0.

En esta descripción, el término primera cámara se usa en general para referirse a una cámara configurada o adecuada para recibir sangre y el término segunda cámara se usa en general para referirse a una cámara configurada o adecuada para recibir un líquido de diálisis; típicamente, la primera y la segunda cámara están

separadas entre sí por una membrana semipermeable como se define aquí. Típicamente, no existe una conexión directa (tubería o similar) para la primera cámara y la segunda cámara. Por tanto, solo aquellas sustancias que son capaces de atravesar la membrana semipermeable pueden migrar desde la primera cámara a la segunda cámara y/o desde la segunda cámara a la primera cámara.

- 5 La sangre y el líquido de diálisis son fluidos acuosos. El término acuoso se usa en general aquí para referirse a agua o fluidos que contienen agua, en particular al estado líquido de los mismos. El término acuoso se usa aquí para referirse a fluidos, en particular líquidos o fases líquidas, que comprenden agua. Normalmente, los líquidos acuosos comprenden más del 50% (vol/vol) de agua y son hidrofílicos. La sangre y el líquido de diálisis son tales líquidos acuosos.
- 10 Específicamente, la presente invención proporciona un líquido de diálisis para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano o animal sometido a terapia donde el líquido de diálisis tiene un pH en el intervalo de pH 6,8 a pH 11 y donde el líquido de diálisis comprende albúmina, preferiblemente 10 a 60 g/l de albúmina; y donde dicho uso comprende los pasos de
 - i. Recoger sangre de una vena o arteria de dicho sujeto;
 - 15 ii. Someter la sangre a un proceso de oxigenación, comprendiendo las etapas de
 - a) Introducir oxígeno en la sangre y/o en el líquido de diálisis, generando así sangre enriquecida en oxígeno y/o líquido de diálisis enriquecido en oxígeno; y
 - b) Poner en contacto dicha sangre con dicho líquido de diálisis mediante una membrana semipermeable; y
 - 20 iii. Reintroducir la sangre en una vena o arteria de dicho sujeto;

donde el oxígeno introducido en la sangre y/o en el líquido de diálisis se introduce mediante oxígeno líquido o un líquido y/o sólido enriquecido en oxígeno.

- 25 Idealmente, el paso (a) precede al paso (b). Alternativamente, es posible que los pasos (a) y (b) se lleven a cabo simultáneamente. En cualquier caso, la sangre o el líquido de diálisis o ambos se enriquecen con oxígeno en el paso (a). En el caso de enriquecimiento en oxígeno del líquido de diálisis, se produce una transferencia neta de oxígeno desde el líquido de diálisis a la sangre a través de la membrana semipermeable durante la etapa de contacto. La etapa de contacto adicional permite la eliminación de sustancias no deseadas de la sangre directamente al líquido de diálisis.

- 30 En cualquier caso, en el paso (b), el flujo de sangre y el flujo de líquido de diálisis preferiblemente no se materializan en un modo contracorriente; es decir, la sangre y los líquidos de diálisis no fluyen en direcciones opuestas entre sí. En otras palabras, es preferible que el líquido de diálisis y la sangre fluyan en la misma dirección a través del dispositivo de la presente invención (corriente paralela). El modo de corriente paralela es particularmente preferible cuando la sangre se enfría a una temperatura inferior a 37 °C.

- 35 Una diferencia fundamental entre la presente invención y los métodos de eliminación de dióxido de carbono extracorpóreo basados en gas de la técnica anterior (ECCO₂R) es que la presente invención emplea un líquido de diálisis.

- 40 Los presentes inventores encontraron que el líquido de diálisis para su uso en el método de la presente invención es particularmente adecuado para los fines de oxigenación de la sangre, eliminación extracorpórea de dióxido de carbono y para el ajuste de los niveles de bicarbonato. Estos objetivos se pueden lograr en medicina personalizada, es decir, dependiendo de las necesidades de un paciente individual. Dado que la presente invención permite aumentar o disminuir la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina fuera del cuerpo humano o animal, es posible ajustar el consumo de oxígeno a las necesidades de un paciente individual cambiando las condiciones dentro de los límites de la presente invención, como se describe a continuación. En
- 45 esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas se proporcionan realizaciones particulares, preferidas y ventajosas de la presente invención. También es posible ajustar la concentración de carbonato en el plasma sanguíneo, la concentración de bicarbonato en el plasma sanguíneo y la proporción carbonato:bicarbonato en el plasma sanguíneo, (a) usando un líquido de diálisis apropiado dentro del marco de la presente invención y (b) oxigenando la sangre, provocando así la eliminación de una sustancia no deseada de la sangre. Por
- 50 ejemplo, la proporción carbonato:bicarbonato en el plasma sanguíneo depende del pH y se puede influir eligiendo un líquido de diálisis con un pH apropiado.

Sangre

En el cuerpo de los vertebrados (humanos o animales), la sangre se compone de células sanguíneas y plasma sanguíneo (también denominado "plasma"), de modo que las células sanguíneas están suspendidas en el plasma. En el cuerpo vertebrado, el componente principal del plasma es el agua y el tipo principal de células sanguíneas son los eritrocitos. El líquido de diálisis para su uso en el método de la presente invención es adecuado para ser aplicado a todo tipo de sangre de humanos o animales, preferiblemente vertebrados, preferiblemente mamíferos y más preferiblemente humanos.

Siempre que se haga referencia a sangre en el contexto de una primera cámara o de una unidad de diálisis o de un dializador o en cualquier otro contexto extracorpóreo, esto no significa necesariamente sangre pura, tal como es extraída del cuerpo humano o animal. En algunas realizaciones, el término sangre puede referirse a una mezcla de sangre extraída del cuerpo humano o animal y un aditivo aceptable en una cantidad aceptable. Un aditivo es aceptable si la función de la sangre no se ve afectada negativamente de forma significativa. La cantidad del aditivo es aceptable si la adición del aditivo no resulta en un aumento significativo del volumen de la sangre tal como es extraída del cuerpo humano o animal, de modo que el volumen de la sangre no aumenta en más del 50%, preferentemente no más del 40%, no más del 30%, no más del 20%, no más del 10%, no más del 5%.

Enriquecimiento de oxígeno de la sangre y/o del líquido de diálisis

El proceso en el se emplea el líquido de diálisis para su uso en la presente invención comprende el paso de introducir oxígeno en la sangre y/o en el líquido de diálisis.

Si se introduce oxígeno en el líquido de diálisis, es típico que el oxígeno se introduzca en el líquido de diálisis en un paso anterior o en paralelo al paso de exponer la sangre al líquido de diálisis separado por la membrana semipermeable. De ese modo, se produce una transferencia neta de al menos una fracción de dicho oxígeno desde el líquido de diálisis a la sangre.

La sangre que se somete a enriquecimiento con oxígeno es típicamente sangre con un bajo contenido en oxígeno. Dicha sangre se denomina sangre desoxigenada. La sangre desoxigenada normalmente se origina en la vena de un sujeto humano o animal.

El paso de introducir oxígeno en la sangre (dicha desoxigenada) y/o en un líquido de diálisis es seguido por, o concurrente a, un paso de poner en contacto la sangre y el líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable, lo que permite la transferencia de moléculas pequeñas, incluido el oxígeno, a través de la membrana semipermeable. Cualquier ubicación del paso de oxigenación (introducción de oxígeno en la sangre desoxigenada o introducción de oxígeno en el líquido de diálisis) puede resultar en sangre oxigenada, es decir, sangre con una concentración de oxígeno aumentada. En otras palabras, para la introducción de oxígeno en la sangre desoxigenada, se prevé una etapa de oxidación "directa" de la sangre; para la introducción de oxígeno en el líquido de diálisis, se proporciona una etapa de oxidación "indirecta" de la sangre. En cualquier caso, normalmente se proporciona al menos un sitio para que se introduzca oxígeno a lo largo de la ruta de flujo de, por ejemplo, líquido de diálisis o sangre.

Para la oxigenación indirecta de la sangre mediante la introducción de oxígeno en el líquido de diálisis (en lugar de directamente en la sangre), seguida de la exposición del líquido de diálisis enriquecido con oxígeno a la sangre separada por una membrana semipermeable como se describe aquí, la sobresaturación de la sangre con oxígeno normalmente no es posible debido a la difusión del oxígeno que es impulsada por el gradiente de concentración. Esto se desea en muchos casos. En el caso de un transporte convectivo de líquido de diálisis enriquecido con oxígeno, es posible que la sangre esté sobresaturada con oxígeno.

En general, el oxígeno se puede introducir en la sangre y/o en el líquido de diálisis de muchas formas diferentes. Ejemplos preferidos de ello se describen con más detalle a continuación.

Sin embargo, el oxígeno introducido en la sangre (es decir, en la oxigenación "directa") no es oxígeno gas. Se entiende que el oxígeno "gas" representa oxígeno en fase gaseosa. En el paso (a) del proceso descrito aquí, se introduce oxígeno en la sangre y el oxígeno introducido en la sangre no es oxígeno gas. También se entiende que oxígeno "gas" comprende líquidos que contienen burbujas de oxígeno gas.

También se prefiere que se introduzca el oxígeno en el líquido de diálisis. El contacto directo de la sangre con un gas puede dar lugar a la formación de burbujas, lo que puede provocar alteraciones en la sangre, como la formación de espuma, e incluso provocar una embolia gaseosa. Además, el contacto directo de la sangre con un gas también puede provocar coagulación y/o reacciones inflamatorias. Por tanto, se evita el contacto directo de la sangre con un gas.

En consecuencia, el oxígeno introducido en la sangre y/o en el líquido de diálisis se introduce mediante oxígeno líquido (como se explica a continuación, consulte la opción (2) siguiente) o un líquido enriquecido con oxígeno (como se explica a continuación, consulte por ejemplo opciones (1) y (4) siguientes) y/o sólido (como se explica a continuación, consulte por ejemplo la opción (3)). Líquido "enriquecido en oxígeno" significa una fase líquida homogénea con oxígeno molecular disuelto en ella, es decir, sin burbujas (de naturaleza gaseosa "disuelta" en ella). Con respecto a la introducción de oxígeno, en cualquier caso, la introducción puede lograrse mediante cualquiera de los siguientes:

- 1) Introducción (preferiblemente infusión) de un líquido que comprende oxígeno disuelto en la sangre y/o el líquido de diálisis, respectivamente. El líquido puede estar saturado o sobresaturado de oxígeno.
- 2) Introducción (preferiblemente infusión) de oxígeno líquido en la sangre y/o el líquido de diálisis, respectivamente; preferentemente en el líquido de diálisis.
- 3) Introducción de sólidos que contienen oxígeno. Tales sólidos contienen oxígeno fijado que puede liberarse cuando los sólidos se introducen en un líquido. Sólidos que contienen oxígeno adecuados incluyen, por ejemplo, xerogeles y liogeles. Tales sólidos que contienen oxígeno se pueden introducir en la sangre y/o en el líquido de diálisis.
- 4) Transporte convectivo de líquido enriquecido con oxígeno.

Aquí, infusión se refiere en general a la introducción de un líquido en otro líquido, es decir, en el líquido de diálisis o en la sangre.

Algunos aspectos de las realizaciones (1) a (4) se describirán a continuación.

Para la opción (1), los líquidos utilizados pueden ser agua, agua de ósmosis inversa, una solución acuosa de NaCl, tal como una solución salina tamponada, una solución de glucosa, líquido de diálisis, perfluorocarbonos y aceites. El oxígeno puede estar disuelto en el líquido o representar un exceso respecto a la solubilidad máxima en el líquido respectivo (lo que hace que el líquido sea un líquido sobresaturado en oxígeno), o el oxígeno puede estar presente unido a sustancias que se unen al oxígeno que se disuelven en el líquido. Para esa realización, los PFC (perfluorocarbono) son particularmente adecuados. Así, se puede introducir un líquido que contiene PFC con oxígeno unido al PFC.

Cuando se oxigena por la introducción de cualquier de estos líquidos, particularmente en la sangre, se logra un contacto favorable entre la hemoglobina y el oxígeno y se puede evitar el riesgo de embolia gaseosa. En general, la solubilidad del oxígeno en los líquidos depende de la presión, la temperatura y la salinidad (Weiss (1970), Deep Sea Res. Oceanogr. Resumen, vol. 17, núm. 4, págs. 721 -735). Mediante la variación de estos parámetros, se puede preparar y proporcionar un líquido enriquecido con oxígeno en un grado deseado de oxigenación. Dicho líquido puede utilizarse posteriormente para oxigenar la sangre y/o el líquido de diálisis. Es posible usar un líquido supersaturado en oxígeno o sobresaturado en oxígeno, con una mayor presión parcial de oxígeno. Dicho líquido se prepara a alta presión, típicamente significativamente más alta que la presión atmosférica normal. Con ese fin, para evitar la formación de burbujas durante la liberación de dicho líquido sobresaturado de oxígeno a una presión más baja, por ejemplo a presión atmosférica, el líquido sobresaturado en oxígeno puede pasar a través de uno o más capilares. Los capilares adecuados tienen un diámetro interior (ID) de 0,012 – 1.000 μm y una longitud de 0,1 mm – 1.100 mm. Normalmente, hay una presión alta en un extremo del capilar y una presión más baja en el otro extremo del capilar. Como todo capilar tiene su caudal específico de líquido sobresaturado en oxígeno, en función de su diámetro interior, longitud, diferencia de presión y del líquido se puede aumentar el caudal total utilizando varios capilares en paralelo. El caudal y, por tanto, la oxigenación se puede ajustar preferiblemente variando la presión del líquido enriquecido con oxígeno. Esto influye en la concentración de oxígeno disuelto en el líquido respectivo. La solubilidad del oxígeno en un líquido aumenta preferiblemente aumentando la presión del gas, aumentando o disminuyendo la temperatura, disminuyendo la concentración iónica y la ionización del gas usado. Además, para la opción (1), en particular si el líquido enriquecido con oxígeno se introduce directamente en la sangre, el volumen de sangre

extracorpórea normalmente aumenta. Habitualmente no se desea aumentar la cantidad total de sangre de un ser humano o animal que está siendo tratado. Por tanto, se implementa la subsiguiente reducción del volumen de sangre bajo tales circunstancias. Así, se implementa la reducción del volumen de sangre en cualquier etapa antes de volver a introducir sangre en el sujeto típicamente bajo tales circunstancias. La reducción del volumen sanguíneo se puede conseguir, por ejemplo, por filtración. Por tanto, es posible no enriquecer al sujeto humano o animal con líquido, es decir, no hiperhidratar o no “ahogar” en exceso al sujeto humano o animal. Esto es particularmente importante durante el tratamiento a largo plazo.

Para la opción (2), el oxígeno líquido se introduce preferiblemente directamente en el líquido de diálisis. Es concebible que tal introducción contribuya al enfriamiento del líquido de diálisis. Esto puede ser preferente para tales realizaciones. El oxígeno puede pasar a través de uno o más tubos finos o capilares.

Siempre que se lleve a cabo la oxigenación de la sangre a través de una membrana, la introducción de oxígeno en la sangre o la oxigenación de la sangre por medio de un líquido de diálisis preoxigenado a través de la membrana semipermeable en el paso (b) del proceso de la presente invención, preferentemente se conoce la concentración de oxígeno o la presión parcial de oxígeno del fluido rico en oxígeno (por ejemplo el líquido de diálisis) que está en contacto con la sangre a través de la membrana respectiva. La concentración de oxígeno del líquido de diálisis preferentemente es ajustable a una concentración de 0 y 0,42 mol/kg. Para ello, es posible preferentemente aumentar la presión parcial de oxígeno. La concentración de oxígeno se puede determinar en función de la presión parcial de oxígeno y de las propiedades del fluido, por ejemplo la temperatura y la salinidad/concentración de iones del fluido. En cualquier caso, la concentración de oxígeno del líquido de diálisis y/o de cualquier líquido enriquecido en oxígeno (por ejemplo plasma sanguíneo) distinto de la sangre que se pone en contacto con la sangre en el proceso de la presente invención preferiblemente es al menos tan alta como la concentración deseada de oxígeno del plasma sanguíneo. De este modo se evita la redifusión neta de oxígeno desde la sangre al otro líquido respectivo.

Para todas las realizaciones (es decir, cualquiera de (1) a (4)), la introducción de oxígeno se realiza preferiblemente antes del paso de poner en contacto el líquido de diálisis con la sangre a través de la membrana semipermeable, es decir, antes de que el líquido de diálisis pase a través del dispositivo de diálisis. Como alternativa o adicionalmente, la introducción de oxígeno se realiza en paralelo al paso de poner en contacto el líquido de diálisis con la sangre a través de la membrana semipermeable. Para tal realización, se puede proporcionar preferiblemente una (tercera) cámara separada en el dispositivo para diálisis. Esa tercera cámara está separada de la segunda cámara (cámara de líquido de diálisis) y/o de la primera cámara (cámara de sangre) por al menos una membrana semipermeable. Para el contacto en paralelo, el dispositivo de la presente invención comprende preferiblemente, además de la primera cámara para recibir sangre y la segunda cámara para recibir líquido de diálisis, una tercera cámara para recibir oxígeno (por ejemplo líquido enriquecido con oxígeno u oxígeno disuelto en un líquido). De este modo, la tercera cámara y la primera cámara están en contacto entre sí a través de una membrana permeable a los gases.

En general, cuando se conoce la saturación de oxígeno de la sangre, es posible oxigenar la sangre hasta el nivel de saturación deseado. Es preferible evitar la sobresaturación de la sangre con oxígeno gaseoso.

Preferiblemente, se mide el contenido total de oxígeno de la sangre [ml/dl] y/o la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina y/o la saturación de oxígeno de la sangre una vez que la sangre ha sido extraída de la vena de un sujeto humano o animal.

La concentración de hemoglobina en sangre generalmente se da en gramos por decilitro [g/dl]. Midiendo la concentración de hemoglobina en sangre [g/dl], el nivel de saturación de oxihemoglobina [%] y la presión parcial de oxígeno [mmHg] de la sangre en el circuito sanguíneo extracorpóreo antes de un dispositivo para añadir oxígeno o de ingresar al dispositivo para diálisis, el oxígeno total contenido de la sangre [ml/dl] se puede calcular de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$cO_2 = (Hb \cdot 1.34) \cdot (O_2Hb/100) + (pO_2 \cdot 0.003)$$

Preferiblemente, el contenido de oxígeno total de la sangre [ml/dl] se mide antes de que la sangre se vuelva a introducir en el sujeto humano o animal. Dicho proceso permite comprobar dos veces el rendimiento del proceso de la presente invención y garantizar que el sujeto recibe sangre oxigenada.

También es posible medir el contenido de oxígeno total del líquido de diálisis [ml/dl] antes y/o después de que el líquido de diálisis entre en contacto con la sangre a través de la membrana semipermeable.

Para facilitar una regulación que alcance el nivel objetivo de oxígeno en sangre [ml/dl], se debe ajustar la introducción de oxígeno en la sangre extracorpórea, es decir, preferiblemente ajustar a la tasa de flujo de sangre extracorpórea. Si el oxígeno se introduce en el líquido de diálisis, el caudal del líquido de diálisis y la cantidad de oxígeno introducido deben ajustarse, es decir, preferiblemente ajustarse al caudal de sangre extracorpórea.

Como se describe en detalle a continuación, típicamente se elimina al menos una sustancia no deseada de la sangre en el paso de poner en contacto la sangre con el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable. La presencia de oxígeno añadido en el líquido de diálisis o en la sangre o en ambos contribuye a la transferencia eficaz de la sustancia no deseada desde la sangre al líquido de diálisis debido al efecto Haldane.

Las posiciones en las que es posible la oxidación de la sangre o del líquido de diálisis en el proceso en que se emplea el líquido de diálisis se ilustran en la figura 2. Brevemente, se puede preparar un líquido de diálisis enriquecido con oxígeno antes del contacto de la sangre a través de la membrana semipermeable (introducción de oxígeno en la posición nº 10 en la Fig. 2, véase también el Ejemplo 3) o se puede preparar sangre enriquecida con oxígeno antes de contacto del líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable (introducción de oxígeno en la posición nº 12 de la figura 2). Como se describió anteriormente, es posible la introducción de oxígeno después de dicho paso de contacto, pero preferiblemente no como el único punto de oxigenación.

No hay presentes burbujas de gas (por ejemplo, no hay burbujas de oxígeno) durante la etapa de contacto de la sangre con el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable. La razón molecular para ello es que el intercambio de sustancias permeables a través de la membrana es normalmente más eficiente en ausencia de burbujas de gas.

Preferentemente, en el paso (a) se introduce el oxígeno en el líquido de diálisis (es decir, se prefiere la oxigenación "indirecta"). Más preferiblemente, en el paso (a) el oxígeno no se introduce en la sangre.

Varias opciones preferidas para introducir oxígeno en un líquido de diálisis son las descritas anteriormente. En cualquier caso, el oxígeno se introduce en el líquido de diálisis por medio de oxígeno líquido (como se explicó anteriormente, ver opción (2) anterior) o con un líquido enriquecido con oxígeno (como se explicó anteriormente, ver, por ejemplo, las opciones (1) y (4) anteriores) y/o como un sólido (como se explicó arriba, ver por ejemplo la opción (3) anterior).

Tal como se ha descrito anteriormente, también en el contexto del proceso para oxigenar un líquido de diálisis según la presente invención se prefiere que en el paso (a) se introduzca oxígeno en dicho líquido de diálisis mediante uno o más de los siguientes:

- 1) infusión de un líquido enriquecido con oxígeno (preferiblemente saturado o sobresaturado con oxígeno) (véase la opción (1) descrita anteriormente);
- 2) infusión de oxígeno líquido (ver opción (2) descrita anteriormente);
- 3) introducción de sólidos que contienen oxígeno, por ejemplo xerogeles o liogeles o un líquido enriquecido con oxígeno congelado (véase la opción (3) descrita anteriormente); y
- 4) transporte convectivo de líquido enriquecido con oxígeno (ver opción (4) descrita anteriormente).

Preferiblemente, dicho líquido de diálisis comprende, además de albúmina, uno o más agentes tampón, que se caracterizan por al menos un valor pKa en el rango de 7,0 a 11,0, como se describe con más detalle a continuación, y donde dichos uno o más agentes tampón preferentemente se seleccionan del grupo consistente en: Tris(hidroximetil)aminometano (Tris, THAM) y carbonato/bicarbonato, como se describe con más detalle a continuación.

Preferiblemente, el líquido de diálisis tiene una capacidad tampón de 12 mmol/l o más para los iones H^+ , como se describe con más detalle a continuación.

También es preferente que el líquido de diálisis se caracterice por un pH en el intervalo de pH 8,0 a pH 9,0, como se describe con más detalle a continuación.

Preferiblemente, el líquido de diálisis comprende 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), como se describe con más detalle a continuación. También es preferente que el líquido de diálisis comprenda de 10 a 40 mmol/l de carbonato/bicarbonato (cantidad total de concentración de carbonato y bicarbonato), como se describe con más detalle a continuación. Preferiblemente, el líquido de diálisis comprende de 5 a 20 mmol/l de Tris, como se describe con más detalle a continuación.

Preferiblemente, en el proceso en el que se emplea un líquido de diálisis, el líquido de diálisis que sale de la segunda cámara se somete a al menos una etapa de tratamiento (c). Si el proceso comprende el paso (b) como se describe anteriormente, el paso de tratamiento (c) preferiblemente sigue después del paso (b). Tal "etapa de tratamiento" se describe con más detalle a continuación. Por ejemplo, dicha "etapa de tratamiento" puede comprender uno o más, preferentemente todas, las siguientes subetapas:

- (a') separar un flujo del líquido de diálisis en un primer flujo y un segundo flujo;
- (b') añadir un fluido ácido al primer flujo de líquido de diálisis;
- (c') eliminar toxinas filtrando, dializando, precipitando o diafiltrando el primer flujo acidificado del líquido de diálisis;
- (d') añadir un fluido alcalino al segundo flujo del líquido de diálisis;
- (e') eliminar toxinas filtrando, dializando, precipitando o diafiltrando el segundo flujo basificado del líquido de diálisis; y
- (f') fusionar los flujos primero y segundo del líquido de diálisis.

Realizaciones ilustrativas que ilustran dichos pasos de tratamiento se incluyen en las figuras 2A - 2D.

Preferiblemente, tras el paso (c) el líquido de diálisis vuelve a entrar (se recicla a) la segunda cámara.

También es preferente que al menos una etapa de tratamiento (c) se seleccione de (1) exposición a un adsorbente; (2) contacto con una membrana (preferiblemente semipermeable), preferentemente para la eliminación de dióxido de carbono; y/o (3) exposición a pH ácido y/o pH básico, como se describe con más detalle a continuación. Preferiblemente, dicho paso de tratamiento (c) incluye la acidificación del líquido de diálisis a pH ácido para formar dióxido de carbono y, opcionalmente, eliminar el dióxido de carbono.

Además, también es preferente que el proceso para oxigenar un líquido de diálisis según la presente invención comprenda además una etapa de medir al menos un parámetro del líquido de diálisis, seleccionándose el parámetro de uno o más del pH, dióxido de carbono, presión parcial, presión parcial de oxígeno, concentración de bicarbonato (HCO_3^-), capacidad amortiguadora, concentración o saturación de desoxihemoglobina (HHb) y saturación de oxihemoglobina (O_2Hb), como se describe con más detalle a continuación. Con mayor preferencia, el proceso de oxigenar un líquido de diálisis según la presente invención comprende además una etapa de medir al menos un parámetro del líquido de diálisis, seleccionándose el parámetro de uno o más de pH, dióxido de carbono, presión parcial, presión parcial de oxígeno, concentración de bicarbonato (HCO_3^-), capacidad amortiguadora y desoxihemoglobina, como se describe con más detalle a continuación.

Preferiblemente, la albúmina comprendida en el líquido de diálisis se selecciona de seroalbúmina humana y/o serralbúmina bovina, como se describe con más detalle a continuación.

También es preferente que el líquido de diálisis comprenda más de 1,7 mmol/l de iones calcio (Ca^{2+}), preferiblemente de 2 a 4 mmol/l de iones calcio (Ca^{2+}), más preferiblemente de 2,4 a 2,6 mmol/l de iones calcio, como se describe en más detalles a continuación.

Preferentemente, se ajustan el pH y/o la capacidad tampón del líquido de diálisis antes de volver a introducir el líquido de diálisis en la segunda cámara, como se describe con más detalle a continuación.

Como se ha descrito anteriormente, las etapas (a') - (f') preferentemente se llevan a cabo como subetapas de un paso de tratamiento (c); sin embargo, también pueden llevarse a cabo en particular de forma independiente de un paso de tratamiento (c).

Además, también es preferente que el proceso en el que se emplea el líquido de diálisis comprenda además conmutar periódicamente una pluralidad de válvulas de conmutación de manera que el flujo del líquido de diálisis acidificado se suministre de forma alternante a una primera unidad de destoxicación y a una segunda unidad de destoxicación, mientras que el flujo de líquido de diálisis alcalinizado se suministre de forma alternante a la segunda unidad de destoxicación y a la primera unidad de destoxicación. En la WO 2009/071103 A1 se proporciona una descripción detallada y realizaciones preferidas de la misma.

También es preferente que el proceso en el que se emplea el líquido de diálisis comprenda además uno o más de los siguientes:

- regular la temperatura del dializado acidificado;
 - eliminar toxinas por precipitación debida a la acidificación;
 - regular la temperatura del dializado alcalinizado;
 - y eliminar toxinas por precipitación debida a la alcalinización,
- por ejemplo como se describe a continuación y/o en el documento WO 2009/071103 A1.

Líquido de diálisis

El líquido de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención es un líquido acuoso, es decir, un líquido que comprende agua. El líquido de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención se caracteriza por un pH en el intervalo de pH 6,8 a pH 11,0 y por la presencia de albúmina. Una concentración adecuada de albúmina es de 10 a 60 g/l (es decir, de 1 a 6 g/100 ml). En esta especificación, g/l y g/100 ml se refieren a los gramos por volumen (volumen final del líquido que contiene albúmina).

Estas condiciones también se denominan aquí "condiciones marco". Dentro del marco, se pueden seleccionar apropiadamente condiciones más específicas, como se describe a continuación.

Como se ha definido anteriormente, el líquido de diálisis se caracteriza por un pH en el intervalo de pH 6,8 a pH 11 y comprende albúmina, preferiblemente de 10 a 60 g/l de albúmina. En general, la albúmina tiene la capacidad de tamponar los líquidos acuosos y se cree que ciertos residuos aminoácidos de la albúmina (por ejemplo el grupo imidazol de la histidina, el grupo tiol de la cisteína) son importantes (Caironi et al., Blood Transfus., 2009; 7 (4): 259-267) y, a valores de pH más elevados, los grupos amino de las cadenas laterales de lisina y de los extremos N pueden contribuir a la amortiguación. Sin embargo, la capacidad amortiguadora de la albúmina se ha explotado tradicionalmente en la sangre (donde se encuentra de forma natural en el cuerpo humano o animal) y la idoneidad de los líquidos que contienen albúmina para el soporte pulmonar extracorpóreo no se ha reconocido ni explotado en la técnica.

En la presente invención, la albúmina preferiblemente es seroalbúmina humana o animal, tal como seroalbúmina humana, albúmina animal (por ejemplo seroalbúmina bovina) o, alternativamente, albúmina modificada genéticamente, o mezclas de cualquiera o más de éstas. También son posibles mezclas que contienen albúmina y al menos otra sustancia de vehículo. En cualquier caso, la concentración de albúmina especificada aquí se refiere a la concentración total de albúmina, sin importar si se está empleando un solo tipo de albúmina (por ejemplo, seroalbúmina humana) o una mezcla de varios tipos de albúmina. El líquido de diálisis utilizado en la presente invención comprende de 10 a 60 g/l de albúmina, preferiblemente de 10 a 40 g/l de albúmina, preferiblemente de 15 a 30 g/l de albúmina, preferiblemente de 20 a 25 g/l de albúmina y con total preferencia 30 o aproximadamente 30 g/l de albúmina. La concentración de albúmina también se puede indicar como valor porcentual; es decir, 2 g/100 ml de albúmina corresponden a un 2% de albúmina (peso/vol). La albúmina es un segundo agente tampón en el líquido de diálisis para su uso según la presente invención. La albúmina en el líquido de diálisis contribuye a su capacidad amortiguadora y se une al carbonato en forma de grupos carbamino. El intervalo de pH en el que la albúmina puede tamponar adecuadamente líquidos como la sangre es bien conocido en la técnica, por ejemplo de los libros de texto de bioquímica. La presencia de albúmina en el líquido de diálisis facilita la eliminación de sustancias unidas a proteínas de la sangre. En vista de su propiedad para adsorber o unir compuestos tales como cationes hidrógeno, dióxido de carbono y toxinas, la albúmina también puede denominarse en general como adsorbente o molécula adsorbente.

Además de la idoneidad de la albúmina para unirse a una sustancia no deseada del tipo descrito anteriormente, y por tanto su idoneidad en los métodos de soporte pulmonar extracorpóreo y de ajuste del pH de la sangre, la presencia de albúmina en el líquido de diálisis, como en la presente invención, permite o mejora la eliminación

de las toxinas unidas a proteínas. Para este propósito, es posible aprovechar la capacidad de la albúmina presente en el líquido de diálisis: en general, se sabe que la albúmina se une a las toxinas no unidas y esta propiedad puede aprovecharse cuando la albúmina está presente en el líquido de diálisis, permitiendo así la unión de toxinas que atraviesan la membrana semipermeable desde la sangre hasta el líquido de diálisis. Este método se denomina "diálisis de albúmina" (ver por ejemplo la WO 2009/071103 A1).

En general, es preferible que el líquido de diálisis esté en un estado enriquecido con oxígeno en la etapa de contacto con la sangre. El enriquecimiento en oxígeno de un líquido de diálisis se puede llevar a cabo por cualquiera de los medios aquí descritos.

El líquido de diálisis típicamente comprende agua. Normalmente más del 50% (vol/vol), más del 60% (vol/vol), más del 70% (vol/vol), más del 80% (vol/vol) o más del 90% (vol/vol) del líquido de diálisis es agua. Otros líquidos miscibles en agua también pueden estar comprendidos en el líquido de diálisis.

Agente tampón contenido en el líquido de diálisis

Los presentes inventores descubrieron que el uso de un líquido de diálisis (en contraposición a un gas de barrido como en los sistemas de eliminación de CO₂ convencionales) es adecuado para mantener el pH del líquido de diálisis a niveles de pH aceptables.

Preferentemente, la albúmina no es el único agente tampón presente en el líquido de diálisis. Convenientemente, el líquido de diálisis comprende al menos un agente tampón adicional, donde el agente tampón se caracteriza por al menos un valor pKa en el rango de 7,0 a 11,0. El uso de un líquido de diálisis tamponado en general y del líquido de diálisis específico para su uso de acuerdo con la presente invención en particular permite llevar a cabo la eliminación de dióxido de carbono en un rango de pH que no es perjudicial para la sangre, mientras que la capacidad real del líquido de diálisis para iones es mucho más alta de lo que sería si los agentes tampón no estuvieran presentes. Dicho al menos un agente tampón proporciona o contribuye a la capacidad de amortiguación del líquido de diálisis.

Agentes tampón adecuados para estar contenidos en el líquido de diálisis incluyen, en particular, cualquiera de uno o más de los siguientes: Tris(hidroximetil)aminometano (Tris, THAM) y carbonato/bicarbonato.

- El bicarbonato se caracteriza por una acidez (pKa) de 10,3 (base conjugada carbonato). Así, en una solución acuosa que contiene bicarbonato, también puede estar presente carbonato, dependiendo del pH de la solución. Por cuestiones de conveniencia, la expresión "carbonato/bicarbonato" se usa aquí para referirse tanto al bicarbonato como a su base carbonato correspondiente. "Concentración de carbonato/bicarbonato" o "concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato" o similar se refiere aquí a la concentración total de carbonato y bicarbonato. Por ejemplo, "carbonato/bicarbonato 20 mM" se refiere a una composición que tiene una concentración total de 20 mM de bicarbonato y su base carbonato correspondiente. La proporción bicarbonato:carbonato vendrá dictada típicamente por el pH de la composición.

El carbonato/bicarbonato es un agente tampón adicional adecuado. Es conocido que el par carbonato/bicarbonato proporciona un sistema tampón de pH fisiológico. Los líquidos de diálisis que contienen bicarbonato, sin albúmina, se han descrito previamente en la técnica.

Los cationes bicarbonato e hidrógeno, así como otras moléculas pequeñas, incluidos iones o sustancias que pueden influir en el pH de un líquido acuoso, pueden atravesar la membrana semipermeable durante el proceso en el que se emplea el líquido de diálisis. Por tanto, en un sentido preciso, la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato del líquido de diálisis, como se define en esta especificación, preferentemente está definida para el líquido de diálisis en la etapa inmediatamente anterior al contacto con la sangre, por ejemplo en la etapa en la que el líquido de diálisis entra en la segunda cámara de una unidad de diálisis como se describe aquí. Una concentración total adecuada de carbonato/bicarbonato (concentración combinada de ambas sustancias juntas) es de 0 a 40 mmol/l. La presencia de carbonato/bicarbonato en el líquido de diálisis contribuye a la capacidad amortiguadora del líquido de diálisis. Sin embargo, cuanto menor es la concentración de carbonato/bicarbonato, mejor será la eliminación de CO₂ de la sangre. Por tanto, puede desearse el uso de un líquido de diálisis sin carbonato/bicarbonato o sin adición de carbonato/bicarbonato. El rango de pH en el que el bicarbonato puede amortiguar adecuadamente líquidos, como la sangre, es bien conocido en la técnica, por ejemplo de los libros de texto de bioquímica. Cuando se prepara el líquido de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención, el bicarbonato se puede agregar en forma de cualquiera de sus sales, tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y otros, o alternativamente se puede añadir indirectamente introduciendo dióxido de carbono, opcionalmente en presencia de anhídrido carbónico, y ajustando el pH según sea necesario por

- adición de una base adecuada, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, siendo el hidróxido de sodio especialmente preferente. En caso de adición en forma de sal, es totalmente preferente el bicarbonato de sodio o el carbonato de sodio. Alternativamente, se pueden usar sales de potasio o mezclas de sales de sodio y potasio. Sales particularmente útiles para añadir al líquido de diálisis a un pH alto (por ejemplo hasta un pH 11), son carbonato de sodio o carbonato de potasio. En general, las concentraciones preferentes de carbonato/bicarbonato (combinadas) en el líquido de diálisis, con referencia a la etapa de ingreso a la segunda cámara en el proceso en que se usa el líquido de diálisis, está en el rango de más de 0 (por ejemplo 1) a 40 mmol/l, preferentemente de 10 a 35 mmol/l, más preferentemente de 15 a 30 mmol/l y con total preferencia de o aproximadamente 20 a 30 mmol/l. Es importante señalar que estos rangos y subrangos son preferentes en general. Para propósitos específicos, como para tratar sangre de un subgrupo de pacientes específico, pueden ser preferibles rangos alternativos, diferentes o parcialmente divergentes, como se describe a continuación. Concentraciones de carbonato/bicarbonato (combinadas) alternativas adecuadas están en el rango de 0 a 40 mmol/l o más de 0 a 40 mmol/l, preferiblemente de 5 a 35 mmol/l, preferiblemente de 10 a 30 mmol/l, más preferiblemente de 15 a 25 mmol/l y con mayor preferencia de o aproximadamente de 25 mmol/l. Cuando se recicla el líquido de diálisis, se determina la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato y se ajusta, si es necesario, antes de introducir el líquido de diálisis en la segunda cámara. En general, no se desean concentraciones de carbonato/bicarbonato (combinadas) superiores a 40 mmol/l en vista de los posibles efectos secundarios.
- 20 - El Tris(hidroximetil)aminometano, generalmente llamado "Tris". El tris(hidroximetil)aminometano también se conoce como "THAM". Tris es un compuesto orgánico de fórmula $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$. La acidez (pKa) de Tris es 8,07. Tris no es tóxico y se ha utilizado anteriormente para tratar la acidosis in vivo (por ejemplo Kallet et al., Am. J. of Resp. and Crit. Care Med. 161: 1149-1153; Hoste et al., J. Nephrol. 18: 303-7). En una solución acuosa que comprende Tris, la base correspondiente también puede estar presente, dependiendo del pH de la solución. Por cuestiones de conveniencia, la expresión "Tris" se usa aquí para referirse tanto a Tris(hidroximetil)aminometano como a su base correspondiente, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, "20 mM Tris" se refiere a una composición que tiene una concentración total de 20 mM de Tris y su base correspondiente. La proporción entre Tris(hidroximetil)aminometano y su base correspondiente estará dictada por el pH de la composición. Tris y su base conjugada, así como otras moléculas pequeñas, incluidos iones o sustancias que pueden influir en el pH de un líquido acuoso, pueden atravesar la membrana semipermeable durante el proceso en que se usa el líquido de diálisis. Por tanto, en un sentido preciso, la concentración de Tris en el líquido de diálisis, como se define en esta especificación, se define preferentemente para el líquido de diálisis en la etapa inmediatamente anterior al contacto con la sangre, por ejemplo en la etapa en la que el líquido de diálisis entra en la segunda cámara de una unidad de diálisis como se describe aquí. Concentraciones de Tris adecuadas están en el rango de 0 a 40 mmol/l o más de 0 a 30 mmol/l, preferiblemente de 5 a 25 mmol/l, preferiblemente de 10 a 20 mmol/l, más preferiblemente alrededor de 15 mmol/l. Concentraciones alternativas adecuadas de Tris están en el rango de 0-38 mmol/l o 0-20 mmol/l.
- 40 - Una proteína soluble en agua, además de albúmina, es adecuada para los fines de la presente invención si tiene al menos una cadena imidazol (lateral de histidina) y/o al menos una cadena lateral grupo amino (lisina) o al menos una cadena lateral sulfhidrilo (cisteína). Estas cadenas laterales normalmente tienen valores pKa en el rango de 7,0 a 11,0. Una proteína entra dentro de la definición de soluble en agua si al menos 10 g/l de la proteína es soluble en una solución acuosa con un pH dentro del rango del líquido de diálisis para su uso según la presente invención, por ejemplo pH 8,0. Una proteína soluble en agua especialmente preferente en el contexto de la presente invención es la albúmina, como se define a continuación. Preferiblemente, está presente carbonato/bicarbonato o Tris además de la albúmina. Un líquido de diálisis preferente para su uso según la presente invención comprende tanto (i) carbonato/bicarbonato como (ii) albúmina; o tanto (i) Tris y (ii) albúmina. Particularmente, cuando no se añade carbonato/bicarbonato al líquido de diálisis (es decir, la concentración de carbonato/bicarbonato en el líquido de diálisis es 0 mmol/l o aproximadamente 0 mmol/l), entonces es preferible que tanto Tris como albúmina estén presentes en el líquido de diálisis. Alternativamente, Tris es el único agente tamponador contenido en el líquido de diálisis.
- 55 Todos los rangos y concentraciones anteriores de Tris, carbonato/bicarbonato y albúmina son combinables en la presente invención. Un líquido de diálisis preferente para su uso según la presente invención comprende tanto (i) carbonato/bicarbonato como (ii) albúmina; o tanto (i) Tris como (ii) albúmina. Un líquido de diálisis preferente alternativo comprende Tris como único agente tampón, es decir, no contiene carbonato/bicarbonato ni albúmina añadidos.
- 60 La presente invención es ventajosa en comparación con los usos anteriores de líquidos de diálisis que contienen carbonato, entre otras cosas porque se puede aprovechar la capacidad amortiguadora de la albúmina.

Un primer líquido de diálisis particular útil en la presente invención comprende de 0 a 40 mmol/l de carbonato/bicarbonato (preferiblemente de 10 a 40 mmol/l de carbonato/bicarbonato), de 10 a 60 g/l de albúmina (es decir, de 1 a 6 g/100 ml de albúmina) y tiene un pH en el rango de 7,75 a 11,0, preferiblemente de pH 8,0 a pH 10,0 y con mayor preferencia de pH 8,0 a pH 9,0. Las concentraciones preferentes de carbonato/bicarbonato son las especificadas anteriormente.

Un segundo líquido de diálisis particular útil en la presente invención comprende de 0 a 40 mmol/l de Tris (preferiblemente de 1 a 20 mmol/l de Tris), de 10 a 60 g/l de albúmina (es decir, de 1 a 6 g/100 ml de albúmina), y tiene un pH en el intervalo de pH 7,75 a pH 11,0, preferiblemente de pH 8,0 a pH 10,0 y más preferiblemente de pH 8,0 a pH 9,0. Las concentraciones de Tris preferentes son las especificadas anteriormente.

Opcionalmente están presentes otros agentes tampón inorgánicos u orgánicos. Preferiblemente, dichos agentes tampón tienen al menos un valor pKa en el rango de 7,0 a 9,0. Más preferiblemente, se pueden emplear dos o tres de dichos agentes tampón, cada uno con un valor pKa en el intervalo de 7,0 a 9,0. Agentes tampón orgánicos adicionales adecuados incluyen proteínas, en particular proteínas solubles en agua, o aminoácidos, o Tris; y moléculas tampón inorgánicas adicionales adecuadas incluyen $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$.

Capacidad amortiguadora de iones H^+

Adecuadamente, el líquido de diálisis utilizado en la presente invención tiene una alta capacidad de amortiguación para los iones H^+ , por ejemplo una capacidad tampón de iones H^+ que es de 12 mmol/l de iones H^+ o superior. Una capacidad de amortiguación para iones H^+ que es de 12 mmol/l de iones H^+ o más es típicamente una capacidad de amortiguación que supera la capacidad de amortiguación del plasma sanguíneo (pH 7,45; véase el Ejemplo 1). Así, en la presente invención, la capacidad de amortiguación del líquido de diálisis normalmente supera la capacidad de amortiguación del plasma sanguíneo (pH 7,45). En otras palabras, la capacidad amortiguadora del líquido de diálisis es típicamente una capacidad amortiguadora para 12 mmol/l o más iones H^+ .

En el contexto de la presente invención, el término "capacidad tampón para iones H^+ " o simplemente "capacidad tampón" es un valor abstracto que expresa la capacidad de un líquido dado para amortiguar la adición de iones H^+ . El término "capacidad de amortiguamiento para iones H^+ " es una propiedad inherente de un líquido respectivo (solución acuosa). También el plasma sanguíneo es un líquido de este tipo. La determinación de la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo requiere un paso de centrifugación; la centrifugación da como resultado la formación de gránulos, incluyendo plaquetas, y el sobrenadante se denomina plasma. Dicha centrifugación se describe en el ejemplo 1. Las condiciones adecuadas para la centrifugación de la sangre y, por tanto, para la preparación de plasma sanguíneo son conocidas en la técnica.

Precisamente, el término "capacidad amortiguadora de iones H^+ " se refiere a la capacidad de tamponar una determinada cantidad de iones H^+ sin llegar a un pH inferior a 6,5. "Sin llegar a un pH inferior a 6,5" significa que el pH de un líquido debidamente mezclado no alcanza un valor inferior a 6,5. Por tanto, la mezcla adecuada es importante en la evaluación práctica de la capacidad amortiguadora. Así, como se usa aquí, en el contexto del líquido de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención, el término "capacidad tamponadora para iones H^+ " se puede aplicar únicamente a líquidos que tienen un pH de 6,5 o más. Tal como se define aquí, una solución con un pH de 6,5 tendría una capacidad amortiguadora para iones H^+ de cero mmol/l (0 mmol/l). Los líquidos de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención típicamente tienen un pH superior a 6,5, es decir, como se define aquí; y, por tanto, tienen una capacidad amortiguadora para los iones H^+ . Preferiblemente, la capacidad tampón es de 12 mmol/l de iones H^+ o más. Incluso más preferentes son capacidades de amortiguación superiores a esa, es decir capacidades de amortiguación para iones H^+ de 12 mmol/l o más, 14 mmol/l o más, 16 mmol/l o más, 18 mmol/l o más, 20 mmol/l o más, 22 mmol/l o más, 24 mmol/l o más, 26 mmol/l o más, 28 mmol/l o más, 30 mmol/l o más, 32 mmol/l o más, 34 mmol/l o más, 36 mmol/l o más, 38 mmol/l o más, 40 mmol/l o más, 42 mmol/l o más, 44 mmol/l o más, 46 mmol/l o más, 48 mmol/l o más, 50 mmol/l o más. Por tanto, el líquido de diálisis para su uso según la presente invención típicamente tiene una capacidad tampón para iones H^+ de 12 o más mmol/l, tal como más de 12 mmol/l. Capacidades tampón preferentes están en el rango de 12 a 50 mmol/l, más de 12 a 40 mmol/l, 13 a 30 mmol/l, 14 a 25 mmol/l, 15 a 24 mmol/l, 16 a 23 mmol/l, 17 a 22 mmol/l, 18 a 21 mmol/l, 19 a 20 mmol/l.

La capacidad amortiguadora no depende únicamente del pH del líquido respectivo, sino que está influenciada por la composición del líquido (presencia y concentración de compuestos tampón en dicho líquido).

La capacidad amortiguadora para los iones H^+ se indica como un valor numérico, con la unidad "mmol/l". De acuerdo con la presente invención, la capacidad amortiguadora para iones H^+ (capacidad amortiguadora en mmol/l) se determina mediante el siguiente ensayo de cuatro pasos:

1. Como comentario introductorio, el ensayo es adecuado para determinar la capacidad amortiguadora de iones H^+ de un líquido dado (líquido de diálisis o líquido de diálisis candidato) con un pH en el rango de pH de los líquidos de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención, es decir, pH 6,8 a pH 11,0, o un subrango del mismo. Así, en un primer paso, se ensaya si el líquido dado tiene un pH en ese rango. Si ese no es el caso, el líquido dado no es un líquido de diálisis para su uso de acuerdo con la presente invención (no es necesario realizar más pruebas). Sin embargo, si es el caso, entonces la capacidad de amortiguación del líquido dado se determina mediante los siguientes pasos 2 y 3:
2. El líquido se somete a titulación con HCl. En particular, se agrega HCl 0,1M, las soluciones se agitan para asegurar la mezcla, el pH se controla continuamente y la titulación finaliza exactamente cuando el pH del líquido sujeto a titulación alcanza un valor final de pH 6,5. En otras palabras, la titulación se detiene cuando el pH alcanza un valor de 6,5. En función de la cantidad de HCl añadida hasta alcanzar un pH de 6,5, se calcula la capacidad tamponadora (iones H^+ en mmol/l). Esto es posible porque el HCl es un ácido fuerte que, según el conocimiento general común, se disuelve completamente en solución acuosa. Por tanto, HCl 0,1M (0,1 mol/l) contiene 0,1 mol/l de iones Cl^- disueltos y 0,1 mol/l de iones H^+ disueltos. Basándose en el volumen de HCl necesario para que un líquido dado alcance un pH de 6,5 tras la titulación, se puede calcular la cantidad de iones H^+ que se amortiguan con dicho volumen de líquido de diálisis. Si la cantidad del líquido dado utilizado en el ensayo es de 1 litro, se obtiene directamente la cantidad de iones H^+ que se amortigua con 1 l de líquido de diálisis (capacidad amortiguadora en mmol/l). Si la cantidad del líquido dado que se usa en el ensayo es una cantidad definida que es más de 1 litro o menos de 1 litro, la cantidad de iones H^+ que se pueden amortiguar con 1 l de líquido de diálisis (capacidad amortiguadora en mmol/l) se puede obtener mediante un simple cálculo matemático.
3. La capacidad tampón determinada en el paso 2 (mmol/l) se compara con un valor de referencia. Valores de referencia adecuados son 10 mmol/l; 11 mmol/l, 12 mmol/l, 13 mmol/l, 14 mmol/l; siendo 12 mmol/l especialmente preferente. Alternativamente, el valor de referencia está representado por la capacidad amortiguadora de la sangre humana o animal (cerdo, ratón); en ese caso, la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo se determina como se describe en el paso 2 anterior.
4. Si la capacidad amortiguadora de la solución dada (mmol/l) supera el valor de referencia (mmol/l), se determina que la solución dada tiene una capacidad amortiguadora según la presente invención.

En el ensayo para determinar la capacidad amortiguadora, todas las medidas de pH, así como la titulación, se realizan a temperatura ambiente (temperatura de todas las soluciones y equipos; temperatura ambiente). El ensayo anterior es sencillo y puede ser realizado por un experto con un esfuerzo mínimo, en base a la guía contenida en este documento y al conocimiento general común. Así, la capacidad de amortiguación de un líquido dado se puede determinar de forma fácil y fiable sin carga indebida.

A continuación, en el Ejemplo 1, se proporciona un ejemplo de determinación de la capacidad tampón, tal como se define en la presente invención. Como se muestra en ese ejemplo, el plasma sanguíneo con un pH de 7,45 tiene típicamente una capacidad amortiguadora de 12 mmol/l.

Sin embargo, es concebible que el plasma sanguíneo procedente de otras fuentes (otras especies y/u otros individuos) tenga una capacidad amortiguadora diferente. Otras capacidades tampón del plasma sanguíneo concebibles se encuentran en el rango de 3 a 30 mmol/l, preferentemente de 4 a 25 mmol/l, preferentemente de 5 a 20 mmol/l, preferentemente de 6 a 19 mmol/l, preferentemente de 7 a 18 mmol/l, preferentemente de 8 a 17 mmol/l, preferentemente de 9 a 16 mmol/l, preferentemente de 10 a 15 mmol/l, preferentemente de 11 a 14 mmol/l, preferentemente de 12 a 13 mmol/l.

Es preferente que el líquido de diálisis para su uso según la presente invención tenga típicamente una capacidad amortiguadora que supere la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo. Cuando la sangre de un individuo, por ejemplo un paciente, es tratada en el proceso o método en el que se usa el líquido de diálisis, entonces la capacidad amortiguadora para los iones H^+ preferentemente se selecciona de modo que exceda la capacidad amortiguadora de la sangre de ese individuo, por ejemplo ese paciente.

pH del líquido de diálisis

Los rangos de pH preferentes del líquido de diálisis incluyen pH 8,0 a pH 10,5, pH 8,0 a pH 10,0, pH 8,0 a pH 9,5 y preferiblemente pH 8,0 a pH 9,0. Si está presente más de un agente tampón, es preferible que cada uno de ellos tenga un valor pKa en el rango o subrango anterior. Si el al menos un agente tampón tiene más de un valor pKa, al menos uno de dichos valores pKa, preferiblemente más de uno de dichos valores pKa, se encuentra en el intervalo o subintervalo anterior. Cualquier agente tampón con al menos un valor pKa en el rango de 7,0 a 11,0 es teóricamente adecuado para tamponar en el rango de pH deseado. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, el agente tampón debe seleccionarse de manera que no sea tóxico o no cause efectos secundarios no deseados en el ser humano o animal que se somete a diálisis. Agentes tampón particularmente adecuados son el sistema carbonato/bicarbonato, Tris y proteínas solubles en agua (preferiblemente albúmina), todos como se define aquí anteriormente. Otro valor de pH adecuado del líquido de diálisis está en el intervalo de pH 7,75 a pH 9,0. En general, los valores de pH preferentes se encuentran en el rango de pH 7,75 a pH 9,0, preferiblemente de pH 8,0 a pH 9,0, preferiblemente de pH 8,1 a pH 8,9, preferiblemente de pH 8,2 a pH 8,8, preferiblemente de pH 8,3 a pH 8,7, más preferiblemente de pH 8,4 a pH 8,6, y con total preferencia a pH 8,5 o alrededor de éste. Es importante señalar que estos son rangos y subrangos preferentes en general. Para propósitos específicos, como para el tratamiento de sangre de un subgrupo de pacientes específico, pueden ser preferibles rangos alternativos, diferentes o parcialmente divergentes, como se describe a continuación. El pH puede ajustarse por la cantidad o concentración de sustancias tampón, como bicarbonato y hemoglobina, dentro de los rangos aquí contemplados, y/o ajustarse mediante la adición de un ácido o base, como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

Los cationes bicarbonato e hidrógeno, así como otras moléculas pequeñas, incluyendo iones o sustancias que pueden influir en el pH de un líquido acuoso, pueden atravesar la membrana semipermeable durante el proceso en el que se emplea el líquido de diálisis. Por tanto, el pH del líquido de diálisis no permanece necesariamente constante a lo largo de la etapa del proceso de poner en contacto la sangre con el líquido de diálisis. Así, en un sentido preciso, el pH del líquido de diálisis, como se define en esta especificación, se define preferentemente para el líquido de diálisis en la etapa inmediatamente anterior al contacto con la sangre, por ejemplo en la etapa donde el líquido de diálisis entra en la segunda cámara de una unidad de diálisis como se describe aquí.

No es necesario mantener el líquido de diálisis al pH deseado al comienzo de la exposición a la sangre (entrada en la segunda cámara) en todo momento. En particular, cuando el líquido de diálisis se recicla, como se describe a continuación, el pH y la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato pueden variar con el tiempo. Sin embargo, en la etapa de entrada a la segunda cámara, el líquido de diálisis se ajusta para cumplir con el pH y las concentraciones de bicarbonato/albúmina especificados. Por ejemplo, el pH puede medirse con al menos un dispositivo de medida del pH antes de que el líquido de diálisis entre en la segunda cámara. Opcionalmente, el pH puede medirse además con al menos un dispositivo de medida del pH.

35 Otros componentes del líquido de diálisis

En general, y además de los aspectos arriba descritos, un líquido de diálisis adecuado para los fines fisiológicos de la presente invención comprende preferentemente los electrolitos, nutrientes y tampones deseados en concentraciones adecuadas, de modo que sus niveles en la sangre del paciente puedan ajustarse, por ejemplo llevado a valores fisiológicos normales o a cualquier otro valor deseado o indicado. Constituyentes opcionales del líquido de diálisis para su uso según la presente invención incluyen electrolitos, preferiblemente seleccionados de azúcares y/o sales (aniones/cationes/zwitteriones). Cationes típicos incluyen iones calcio, magnesio, potasio y sodio; aniones típicos incluyen cloruro, HCO_3^- , H_2CO_3 , HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- ; zwitteriones típicos incluyen aminoácidos (por ejemplo histidina) y péptidos o sales de ácidos orgánicos.

Preferiblemente, el líquido de diálisis no contiene ácido acético añadido ni acetato añadido. Preferentemente, la concentración combinada de ácido acético en el líquido de diálisis es inferior a 4 mmol/l, inferior a 3 mmol/l, inferior a 2 mmol/l, inferior a 1 mmol/l, con total preferencia 0 mmol/l.

El líquido de diálisis también puede comprender otras moléculas pequeñas permeables a la membrana para transferir a la sangre, si se desea, por ejemplo glucosa.

También es generalmente preferible que el líquido de diálisis tenga contenidos bajos o insignificantes de dióxido de carbono y nitrógeno disueltos.

Preferiblemente, el líquido de diálisis comprende iones calcio (Ca^{2+}). A diferencia del líquido de diálisis de la técnica anterior, que contiene únicamente iones calcio libres, el líquido de diálisis para su uso de la presente invención se caracteriza típicamente porque los iones calcio están al menos parcialmente unidos a la albúmina. En general, a valores de pH más altos, se une más calcio a la albúmina y hay menos disponible para el intercambio con la sangre. Por tanto, el calcio total en el líquido de diálisis que contiene albúmina para su uso según la presente invención contiene concentraciones de calcio más altas que las conocidas de los líquidos de diálisis según el estado de la técnica. En particular, la concentración de iones calcio en el líquido de diálisis que contiene albúmina es de 1,7 mmol/l o superior. Esto es deseable para tener suficiente calcio libre disponible, es decir, para no disminuir la concentración de iones calcio libres en la sangre (ver Ejemplo 2).

Preferiblemente, el líquido de diálisis comprende de 2 a 4 mmol/l de iones calcio (Ca^{2+}), más preferiblemente de 2,4 a 2,6 mmol/l de iones calcio. Los iones calcio se pueden añadir en forma de cualquier sal adecuada, por ejemplo cloruro de calcio. La adición de calcio al líquido de diálisis es beneficiosa porque la sangre también contiene calcio; la presencia de calcio en el líquido de diálisis evita un flujo neto no deseado (fuga) de iones calcio desde la sangre al líquido de diálisis. Es sabido que los iones calcio pueden precipitar a un pH muy básico. La presencia de calcio no es incompatible con la presente invención en vista del valor de pH máximo de 9,0 del líquido de diálisis cuando se pone en contacto con la sangre a través de la membrana semipermeable. Siempre que el líquido de diálisis tenga un pH superior a 10, algunos iones tales como los iones calcio (y otros) suelen volverse insolubles. Por tanto, si el líquido de diálisis tiene un pH superior a 9, es preferible que no estén presentes iones calcio (y otros iones insolubles). Para no agotar a un paciente de tales iones, deben infundirse directamente en la sangre del paciente si el líquido de diálisis tiene un pH de ese rango.

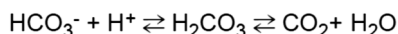
Preferiblemente, el líquido de diálisis se caracteriza por una osmolaridad que es esencialmente idéntica a la osmolaridad de la sangre que está siendo dializada.

Además de lo anterior, se puede añadir o puede estar presente enzima anhidrasa carbónica en el líquido de diálisis. Las anhidrasas carbónicas son enzimas que promueven la reacción reversible del dióxido de carbono a bicarbonato (HCO_3^-) e iones H^+ . Se pueden añadir anhidrasas carbónicas al circuito sanguíneo extracorpóreo. También es posible recubrir la superficie interior de la primera o segunda cámara con anhidrasas carbónicas.

Opcionalmente, el líquido de diálisis comprende 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG o también conocido como ácido 2,3-bisfosfoglicérico, 2,3-BPG). Es conocido que el 2,3-DPG interactúa con las subunidades beta de la hemoglobina desoxigenada disminuyendo su afinidad por el oxígeno, por lo que promueve alostéricamente la liberación de las moléculas de oxígeno restantes unidas a la hemoglobina, lo que mejora la capacidad de los glóbulos rojos de liberar oxígeno cerca de los tejidos que más lo necesitan. Así, el 2,3-DPG es un efector alostérico. La concentración de 2,3-DPG en los eritrocitos suele ser de unos 4-5 mmol/l. En el líquido de diálisis para su uso según la presente invención, la concentración de 2,3-DPG puede ser de 0 a 4 mmol/l; 4 a 5 mmol/l, o más de 5 mmol/l, según el propósito. Una de las razones por las que se puede agregar 2,3-DPG al líquido de diálisis es para evitar una pérdida neta de 2,3-DPG en la sangre, es decir, para evitar que el 2,3-DPG se difunda desde la sangre al líquido de diálisis. El tratamiento de pacientes con acidosis típicamente requiere la adición de 2,3-DPG.

Sustancia(s) no deseada(s) contenida(s) en la sangre; eliminación de la(s) sustancia(s) no deseada(s)

El uso del líquido de diálisis de la presente invención permite la eliminación de al menos una sustancia no deseada de la sangre. En el sentido más amplio, la al menos una sustancia no deseada a eliminar es una sustancia resultante de la actividad metabólica. Preferiblemente, la al menos una sustancia no deseada se selecciona del grupo consistente en dióxido de carbono (CO_2), catión hidrógeno (H^+), bicarbonato (HCO_3^-), ácido carbónico (H_2CO_3) y solvatos de cualquiera de éstos, y cualquier combinación de los mismos. Es conocido que, en medio acuoso (por ejemplo en solución o suspensión acuosa, por ejemplo en sangre o líquido de diálisis), estas sustancias no deseadas se relacionan entre sí tal como se expresa en la siguiente ecuación de equilibrio:



Los reactivos (eductos y productos) de esta reacción están presentes en equilibrio dinámico, como lo indican cualitativamente las flechas (\rightleftharpoons) en la ecuación anterior. La disociación del ácido carbónico ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) está típicamente catalizada o asistida por la enzima carboanhidrasa, que está presente en los eritrocitos.

- De acuerdo con los principios generales de un equilibrio dinámico, la eliminación de un reactivo provoca, según el principio de Le Chatelier, un desplazamiento de la reacción. Los sistemas ECCO₂R de la técnica anterior se basan en el uso de una membrana de intercambio de gases a través de la cual un reactivo, el dióxido de carbono, se difunde desde la sangre extracorpórea hacia una cámara de gas. Por el contrario, la presente invención permite la eliminación de al menos una sustancia no deseada de un líquido (sangre) directamente a otro líquido (líquido de diálisis). Por tanto, la presente invención no se limita a la eliminación de sustancias gaseosas no deseadas (como CO₂) y no requiere la transferencia de sustancias no deseadas a la fase gaseosa. Así, se contempla que el dióxido de carbono no se transfiera a la fase gaseosa en el proceso en el que se usa el líquido de diálisis.
- En general, una de las formas en que el CO₂ es transportado en la sangre es en forma de grupos carbamino, donde el dióxido de carbono se une a los grupos amino terminales de las proteínas de la sangre, principalmente la hemoglobina (entonces denominada carbaminohemoglobina). En general, se entiende que la formación de grupos carbamino es rápida y reversible y que no requiere catálisis por ninguna enzima. Por tanto, el dióxido de carbono en forma de carbamino también se libera rápidamente del grupo amino de las proteínas de la sangre, como la hemoglobina, cuando la concentración de dióxido de carbono en su entorno disminuye como resultado de la difusión en el líquido de diálisis, de modo que, de acuerdo con el principio de Le Chatelier, se establece un nuevo equilibrio. Como se ha descrito anteriormente, la carbaminohemoglobina y el dióxido de carbono disueltos también están en equilibrio con el par iónico bicarbonato (HCO₃⁻)/H⁺, pero la conversión rápida vía H₂CO₃ requiere la enzima anhidrasa carbónica. La anhidrasa carbónica está naturalmente presente en los eritrocitos.
- Por tanto, en la presente invención, las tres formas principales de carbonato presentes en la sangre, (i) CO₂ unido a proteína (hemoglobina) en forma de carbaminohemoglobina, (ii) CO₂ libre y (iii) bicarbonato (HCO₃⁻)/H⁺, pueden eliminarse, directa o indirectamente, a través de la membrana semipermeable. Mientras que el CO₂ libre y los iones bicarbonato pueden cruzar la membrana semipermeable por el gradiente de concentración hacia el líquido de diálisis, el CO₂ unido a la hemoglobina se libera preferentemente de la hemoglobina cuando, por ejemplo, la concentración de CO₂ libre disminuye como resultado de la difusión en el líquido de diálisis, de modo que, de acuerdo con el principio de Le Chatelier, se establece un nuevo equilibrio de las tres formas principales de carbonato presentes en la sangre (formas de transporte). De manera importante, en la presente invención, las diferentes formas de transporte del dióxido de carbono no tienen que transferirse a la fase gaseosa para ser eliminadas. Así, el contacto sangre-gas no está previsto. La presente invención permite eliminar todas las principales formas de transporte de dióxido de carbono de la sangre completamente en un medio líquido. Dependiendo de la concentración de bicarbonato (HCO₃⁻) del líquido de diálisis y de la sangre, el bicarbonato se puede eliminar de la sangre a lo largo del gradiente de concentración del líquido de diálisis por un lado y de la sangre por el otro lado de la membrana semipermeable.
- En el contexto de la presente invención, estas sustancias no deseadas se pueden eliminar directamente mediante transferencia al líquido de diálisis a lo largo del gradiente de concentración (eliminación directa). Alternativa o adicionalmente, las sustancias no deseadas pueden eliminarse indirectamente por reacción con sustancias transferidas del líquido de diálisis a la sangre, lo que también resulta en una eliminación neta de la sustancia no deseada de la sangre (eliminación indirecta): por ejemplo, los cationes hidrógeno pueden eliminarse eliminados indirectamente de la sangre mediante la transferencia de iones OH⁻ desde el líquido de diálisis a la sangre, lo que se logra porque el pH del líquido de diálisis utilizado en la presente invención es típicamente más alcalino que el pH de la sangre a tratar. También pueden eliminarse indirectamente otras sustancias no deseadas, como ácido carbónico, carbonato, bicarbonato, transfiriendo sustancias desde el líquido de diálisis a la sangre, influenciando en el equilibrio del bicarbonato.
- A diferencia de los sistemas de la técnica anterior que eliminan el dióxido de carbono en fase gaseosa, la presente invención permite la eliminación de sustancias que son solubles en líquidos. Estas sustancias incluyen iones de cualquier tipo, siempre que sean solubles en agua, y en particular cationes hidrógeno y aniones bicarbonato. Por tanto, la presente invención permite una eliminación de metabolitos de la sangre más completa y, por ello, más eficaz que los métodos ECCO₂R del estado de la técnica. El mecanismo de eliminación de dióxido de carbono permite que el gas disuelto se difunda desde una fase líquida a otra fase líquida.

Una unidad o dispositivo de diálisis que comprende dos cámaras, como se describe en detalle a continuación, puede usarse adecuadamente en el proceso en el que se usa el líquido de diálisis. La primera cámara es

adecuada para recibir la sangre. La primera cámara tiene adecuadamente una entrada (para la entrada de sangre) y una salida (para la salida de sangre).

- Se desea que la sangre, cuando se usa una unidad de diálisis en el proceso de la presente invención, salga de la primera cámara (salida) cuando su pH esté en el rango de pH 7,35 a 7,45, preferiblemente 7,36 a 7,44, más preferiblemente 7,37 a 7,43, más preferiblemente de 7,38 a 7,42, más preferiblemente de 7,39 a 7,41 y con total preferencia alrededor de 7,40.

Preferiblemente, la sangre se devuelve al cuerpo humano o animal después de salir de la primera cámara (salida). Los tubos y conexiones adecuados son conocidos en la técnica y pueden emplearse en el contexto de la presente invención.

- Opcionalmente, se prevé eliminar las burbujas (si las hay) de la sangre, es decir, en una etapa posterior a la salida de la primera cámara (salida) y antes de la reintroducción de la sangre en el cuerpo humano o animal. Para ello, se puede colocar una o al menos una trampa de burbujas detrás de la primera cámara. Esto es particularmente adecuado si la sangre también se expone a un gas o a un líquido saturado o sobresaturado con un gas durante al menos parte del proceso.

15 Aspectos de la eliminación de dióxido de carbono de la sangre

- La eliminación de dióxido de carbono está indicada no solo como sustitución del soporte pulmonar, sino también para mantener la sangre esencialmente libre de burbujas. En teoría, la introducción de oxígeno disuelto en la sangre, pero sin eliminar el dióxido de carbono, aumentaría la probabilidad de formación de burbujas de gas dióxido de carbono y/o una mayor concentración de dióxido de carbono disuelto en la sangre y/o una disminución del pH de la sangre. En el proceso en que se emplea el líquido de diálisis, se prevé la eliminación de dióxido de carbono junto con la oxigenación; así, se evitan dichos efectos secundarios no deseados.

- Un aumento de la $p\text{CO}_2$ disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, por lo que una eliminación de dióxido de carbono de la sangre, tal como es posible en el circuito de diálisis, aumenta la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina. Pero los efectos de un cambio de la $p\text{CO}_2$ no son tan grandes como un cambio de la $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg, solo cambia el P_{50} en aproximadamente 10 mmHg $p\text{O}_2$. Un impacto mucho mayor tiene un cambio de iones H^+ , que se refleja en un cambio del pH. Un aumento del pH en la sangre resulta en un aumento de la capacidad total de unión de la hemoglobina al oxígeno. Puede lograrse un aumento del pH de la sangre mediante la introducción de iones OH^- en el líquido de diálisis o en la sangre.

Aspectos de la eliminación de cationes hidrógeno de la sangre

- Debido al pH y a la capacidad amortiguadora del líquido de diálisis, los iones H^+ pueden eliminarse de la sangre durante la etapa de contacto. Debido a la eliminación de iones H^+ libres de la sangre, más iones H^+ se disociarán de la hemoglobina y también se eliminarán. Además, debido al efecto Haldane, que se aprovecha en el paso de poner en contacto la sangre y el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable, la eliminación de los iones H^+ unidos a la hemoglobina conduce a una mayor afinidad de unión del oxígeno a la hemoglobina.
- Con este fin, es ventajosa la introducción de un líquido enriquecido en oxígeno en la sangre y/o en el líquido de diálisis en el paso anterior a o al mismo tiempo que el paso de contacto. La presencia de oxígeno mejora la liberación de los iones H^+ unidos a la hemoglobina, lo que facilita su eliminación de la sangre. La proporción entre la oxihemoglobina (O_2Hb) y la desoxihemoglobina unida a H^+ (HHb) no solo está relacionada con la concentración de oxígeno o iones H^+ , sino que también depende del pH. En consecuencia, introducir un cambio de pH en la sangre puede influir en la unión del ion H^+ a la hemoglobina. A su vez, el pH de la sangre puede verse influido en la etapa de poner en contacto la sangre con el líquido de diálisis; esto se consigue adecuadamente ajustando el pH y la capacidad tampón del líquido de diálisis, en el marco de la presente invención.

Adaptación del líquido de diálisis con el fin de ajustar la sangre a un pH determinado

- Además de la función de apoyo pulmonar extracorpóreo, incluida la eliminación de CO_2 y/o iones bicarbonato de la sangre y la oxigenación de la sangre, el uso del líquido de diálisis de la presente invención también permite ajustar el pH de la sangre a un nivel deseado. Esto es adecuado, por ejemplo, para el tratamiento de sangre

ácida, por ejemplo sangre de pacientes con acidosis. Se desea que el pH de la sangre se ajuste a un valor predeterminado o a un rango predeterminado dentro del rango de pH 6,8 a pH 8,5. Valores de pH de la sangre fuera de este rango no son deseables en vista de los efectos secundarios no deseados, tales como la desnaturalización de las proteínas sanguíneas y/o la precipitación de componentes de la sangre. En general, ajustar el valor o rango de pH de la sangre significa que la sangre se caracteriza por dicho valor o rango ajustado en la etapa de salida de la primera cámara.

Dado que la sangre fisiológica de un sujeto humano sano normalmente tiene un pH en el rango de 7,35 a 7,45, es decir, alrededor de 7,40, en algunas realizaciones se desea ajustar el pH de la sangre a un rango o valor que abarque ese rango, es decir, de 7 a 8,5, 7,0 a 7,8, 7,2 a 7,6 o 7,3 a 7,5. En realizaciones preferentes, cuando se pretende llevar el pH de la sangre a un valor cercano al valor de la sangre fisiológica de un sujeto humano sano, se desea ajustar el pH de la sangre a un valor o rango dentro del rango de pH de 7,35 a 7,45, preferiblemente de 7,36 a 7,44, más preferiblemente de 7,37 a 7,43, más preferiblemente de 7,38 a 7,42, más preferiblemente de 7,39 a 7,41 y con total preferencia alrededor de 7,40.

Como se describe en detalle a continuación, la presente invención también es particularmente adecuada para tratar sujetos que padecen acidosis (pacientes con acidosis), es decir, sujetos que padecen acidosis metabólica y/o respiratoria. En realizaciones de la presente invención dirigidas o adecuadas para el tratamiento de la sangre de pacientes con acidosis, se puede desear ajustar el pH de la sangre a un rango o valor que sea más alcalino que 7,40, más de 7,40 a 8,0, 7,5 a 7,9 o 7,6 a 7,8, preferiblemente dentro del rango de pH 7,65 a 7,75, por ejemplo 7,7.

El ajuste del pH de la sangre en el método en que se usa el líquido de diálisis es técnicamente factible debido a la capacidad amortiguadora del líquido de diálisis utilizado y a la permeabilidad de la membrana semipermeable a los iones H^+ y OH^- . Así, mediante el uso de un líquido de diálisis tamponado, se puede lograr el ajuste del pH sanguíneo. Los iones H^+ y OH^- pueden atravesar la membrana semipermeable y lo harán a lo largo del respectivo gradiente de concentración. Sin pretender limitarse a una teoría en particular, se entiende que los iones H^+ se eliminan de la sangre principalmente en vista de la excelente capacidad tampón del líquido de diálisis para su uso según la presente invención. Además, se cree que se eliminan cantidades menores de iones H^+ por reacción con iones OH^- , que son proporcionados por el líquido de diálisis, en cualquier lado o en ambos lados de la membrana semipermeable. La eliminación no sólo del dióxido de carbono de la sangre, sino también de los iones H^+ (por reacción con los iones OH^-) de la sangre, permite ajustar el equilibrio ácido-base de la sangre. El líquido de diálisis utilizado en la presente invención se puede ajustar en función de las necesidades, por ejemplo en base a las necesidades de un paciente sometido a tratamiento de diálisis. La presente invención permite así la eliminación preferencial de dióxido de carbono o el ajuste preferencial del pH de la sangre o ambas cosas. Esta versatilidad la proporcionan las posibilidades de ajustar el pH del líquido de diálisis y de ajustar la concentración de sustancias tampón (en particular albúmina y bicarbonato) en el líquido de diálisis, de forma independiente entre sí, dentro de los rangos generales aquí definidos.

Adaptación del líquido de diálisis con el objetivo de oxigenar la sangre a un valor determinado

Dado que la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno depende de la temperatura, la pCO_2 , el pH y la concentración de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG o también conocido como ácido 2,3-bisfosfoglicérico, 2,3-BPG), cualquiera de uno o más de estos parámetros se puede modificar para conseguir un grado deseado de oxigenación según la presente invención. Cada uno de estos cuatro parámetros se puede ajustar de forma independiente. Esto también permite fomentar el consumo o suministro de oxígeno que puede ser necesario para los sujetos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Por ejemplo, para sangre en condiciones estándar (pH 7,4, 37 °C, 2,3-DPG 13 $\mu\text{mol/g}$ Hb, pCO_2 40 mmHg), la P_{50} (es decir, 50% de saturación de hemoglobina) se logra a un pO_2 de 27 mmHg.

La temperatura de la sangre, cuando pasa a través de la primera cámara, se selecciona de forma que los constituyentes de la sangre no se desnaturalicen y la sangre permanezca líquida. Una temperatura adecuada está en el rango de 1,2 °C a 45 °C, por ejemplo 37 °C. Preferiblemente, se disminuye la temperatura de la sangre. Esto se puede conseguir preferentemente enfriando el líquido de diálisis en el dispositivo de diálisis, y/o mediante otra unidad de refrigeración externa y/o interna en el circuito sanguíneo extracorpóreo y/o introduciendo una solución a una temperatura de 1,2 a menos de 37 °C en el circuito de sangre extracorpóreo.

Es conocido que un cambio de temperatura de la sangre de 20 °C (20 Kelvin) puede cambiar la P_{50} en 30 mmHg pO_2 .

A temperaturas más altas (por ejemplo 37 °C), la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina es relativamente baja. En general, un cambio de temperatura de la sangre de 20 °C puede cambiar la P_{50} en 30 mmHg pO_2 .

- 5 Para lograr una mayor afinidad por el oxígeno de la hemoglobina, en la etapa extracorpórea de introducir oxígeno, la temperatura de la sangre puede disminuirse, ya sea directa o indirectamente. En una realización preferente, el proceso en el que se usa el líquido de diálisis se lleva a cabo de manera que al menos parte del mismo se realiza a una temperatura inferior a 37 °C, preferiblemente de 4 °C a 20 °C. Se puede lograr una disminución indirecta de la temperatura, por ejemplo disminuyendo la temperatura del líquido de diálisis o
- 10 mediante una unidad de refrigeración externa y/o interna en el circuito sanguíneo extracorpóreo y/o introduciendo una solución a una temperatura de 1,2 a menos de 37 °C en la sangre o en el líquido de diálisis. Convenientemente, la temperatura de la sangre en el paso de estar en contacto con el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable es de 1,2 a 37 °C, tal como de 5 a 35 °C, de 10 a 30 °C, de 15 a 25 °C, o alrededor de 17 °C o alrededor de 20 °C. Preferiblemente, el enfriamiento se lleva a cabo de la siguiente manera:

- 15 a) el paso (i) se caracteriza porque se infunde en la sangre líquido enriquecido con oxígeno a menos de 37 °C, u oxígeno líquido; y
- b) el paso (ii) se caracteriza porque el líquido de diálisis que entra en contacto con la sangre tiene una temperatura inferior a 30 °C, por ejemplo inferior a 28 °C, preferiblemente inferior a 26 °C, inferior a 24 °C, inferior a 22 °C o inferior a 20 °C.
- 20

- En la presente invención, el 2,3-DPG puede estar contenido en una concentración igual o superior a la concentración en sangre del sujeto que se está tratando. De este modo, se puede ajustar la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina. Alternativamente, el líquido de diálisis para su uso según la presente invención comprende una concentración de 2,3-DPG inferior a esa, es decir, inferior a la de la sangre. Así, el 2,3-DPG
- 25 puede eliminarse de la sangre, lo que conduce a un desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno y reduce la P_{50} a una pO_2 de 1,8 mmHg.

- En vista de la versatilidad general del líquido de diálisis empleado en la presente invención, es decir, de la idoneidad para ajustar el pH de la sangre, así como de la idoneidad para el soporte pulmonar, así como sus combinaciones, el líquido de diálisis puede elegirse para abordar específica o principalmente un objetivo particular. Por ejemplo, el líquido de diálisis puede elegirse con el objetivo de ajustar el pH de la sangre o con el objetivo de proporcionar soporte pulmonar. En este contexto, los términos diseño y adaptación del líquido de diálisis se usan indistintamente y se refieren al líquido de diálisis inmediatamente antes de la exposición a la sangre a través de la membrana semipermeable, es decir, en la etapa de entrada a la segunda cámara.
- 30

- Por ejemplo, cuando el sujeto que se está tratando sufre no solo de baja oxigenación de la sangre, sino también de acidosis respiratoria, normalmente se deseará ajustar el pH de la sangre, lo que se puede lograr en la presente invención eliminando el dióxido de carbono, directa o indirectamente. Esto aumenta aún más la unión del oxígeno de la hemoglobina, en virtud del efecto Haldane. El líquido de diálisis utilizado en la presente invención se puede adaptar a tales propósitos, dentro del marco general del líquido de diálisis como se describe aquí.
- 35

- Dependiendo de la concentración de bicarbonato (HCO_3^-) del líquido de diálisis y de la sangre, el bicarbonato se puede eliminar de la sangre a lo largo del gradiente de concentración del líquido de diálisis por un lado y la sangre por el otro lado de la membrana semipermeable. En otras palabras, siempre que la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato en el líquido de diálisis sea menor que la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato en la sangre, el bicarbonato se eliminará desde la sangre al líquido de diálisis a lo largo del gradiente de concentración. Si no se desea o no está indicada la eliminación de bicarbonato de la sangre, la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato del líquido de diálisis se selecciona de modo que no sea inferior a la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato de la sangre; en este contexto, "no inferior" significa igual o superior, como ligeramente superior, pero generalmente significa aproximadamente igual o igual.
- 40
- 45

- En términos generales, un líquido de diálisis ajustado para el tratamiento de sangre de un sujeto que padece acidosis respiratoria comprende bicarbonato, preferiblemente en el rango de concentración de 0 a 40 mmol/l o
- 50

alternativamente de 5 a 40 mmol/l o de 10 a 40 mmol/l. Realizaciones preferentes de la concentración de carbonato/bicarbonato (combinada) para tales propósitos incluyen el rango de 15 a 35 mmol/l, de 20 a 30 mmol/l o (aproximadamente) 25 mmol/l.

Membrana semipermeable

- 5 En la presente invención, la transferencia de al menos una sustancia no deseada desde la sangre al líquido de diálisis se produce a través de una membrana semipermeable. La membrana que separa la sangre del líquido de diálisis en la etapa de contacto del proceso en que se usa el líquido de diálisis es adecuada para ser permeable al oxígeno, al dióxido de carbono y a líquidos. La membrana forma una superficie de separación o superficie de contacto a través de la cual es posible la transferencia de compuestos. La membrana es permeable a los líquidos, en particular al agua y a soluciones acuosas. La membrana es idealmente permeable al oxígeno, dióxido de carbono, bicarbonato, iones H^+ y líquidos. En un dispositivo que comprende una primera cámara para recibir sangre y una segunda cámara para recibir líquido de diálisis, la membrana semipermeable se ubica de manera que separa las cámaras primera y segunda. Esto permite transferir sustancias permeables a la membrana a través de la primera cámara hacia la segunda cámara o de la segunda cámara hacia la primera cámara. Típicamente, dichas sustancias, siempre que sean permeables a la membrana, migrarán preferentemente a lo largo de su gradiente de concentración.

- La membrana semipermeable no es permeable a proteínas del tamaño o propiedades de la albúmina. Sin embargo, los cationes bicarbonato e hidrógeno, así como otras moléculas pequeñas, incluidos iones o sustancias que pueden influir en el pH de un líquido acuoso, pueden atravesar la membrana semipermeable durante el proceso en que se usa el líquido de diálisis. Por tanto, el pH del líquido de diálisis no permanece necesariamente constante a lo largo de la etapa del proceso de poner en contacto la sangre con el líquido de diálisis. Así, en un sentido preciso, el pH y la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato del líquido de diálisis, como se define en esta especificación, preferentemente se definen para el líquido de diálisis en la etapa inmediatamente anterior a dicho contacto, es decir, la etapa donde el líquido de diálisis entra en la segunda cámara. En otras palabras, el líquido de diálisis, al entrar en la segunda cámara, tiene un pH en el intervalo de pH 6,8 a pH 11,0.

- Mientras que la transferencia de sustancias a través de la membrana semipermeable es pasiva, es decir, a lo largo del gradiente de concentración, la sangre y/o el líquido de diálisis preferentemente están en movimiento, por ejemplo mediante un flujo constante de estos líquidos a través de la cámara respectiva y, opcionalmente, por agitación, vibración, gradiente de presión (que provoca convección) u otra actividad mecánica adecuada. Se cree que tal actividad mecánica contribuye a la exposición eficiente de las sustancias a la superficie de la membrana semipermeable y, por tanto, a la eficiencia de la migración a través de la membrana.

Dispositivo que comprende una membrana semipermeable y dos cámaras

- Un dispositivo adecuado para la presente invención comprende una primera cámara adecuada para recibir sangre y una segunda cámara adecuada para recibir el líquido de diálisis. La primera cámara y la segunda cámara están separadas por al menos una membrana semipermeable.

- Convenientemente, la primera cámara se divide en una multitud de primeras cámaras. Una multitud se refiere a cualquier número entero superior a uno. Así, típicamente, una multitud de primeras cámaras está presente en el dispositivo. Preferiblemente, cada primera cámara está en contacto con la segunda cámara a través de una membrana semipermeable. Preferiblemente, dichas primeras cámaras están presentes en forma de capilares. Esto permite que la sangre fluya a través de los capilares mientras está en contacto con el líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable.

Opcionalmente, una multitud de segundas cámaras está presente en el dispositivo. Preferiblemente, cada segunda cámara está en contacto con la primera cámara a través de una membrana semipermeable.

- En el dispositivo, la relación entre el volumen total de la (multitud de) segundas cámaras y el volumen total de la (multitud de) primeras cámaras puede estar en el intervalo de 10:1 a 1:10. Preferiblemente, el volumen total de la (multitud de) segundas cámaras es mayor que el volumen total de la (multitud de) primeras cámaras. Una proporción preferente es de aproximadamente 2:1.

Típicamente, en un dispositivo adecuado para la presente invención, el área superficial expuesta de la membrana semipermeable puede estar en el rango de 0,01 m² a 6 m². Típicamente hay una superficie (combinada) de hasta 6 m² cuando se utilizan dos unidades de diálisis en paralelo. Dicho uso en paralelo de dos unidades de diálisis se contempla en una realización de la presente invención. Típicamente, el área de superficie expuesta de cualquier unidad de diálisis está en el rango de 0,01 m² a 3 m², como de 0,1 m² a 2,2 m². En general, las áreas superficiales situadas en la parte inferior de estos rangos son especialmente adecuadas para el tratamiento de niños. El área superficial expuesta se refiere al área de la membrana semipermeable expuesta a la primera cámara por un lado y simultáneamente expuesta a la segunda cámara por el otro lado. Cualquier sección adicional de la membrana que no esté expuesta a ambas cámaras simultáneamente pero, por ejemplo, fijadas en un medio de fijación o no expuestas de otro modo, no se consideran parte de la superficie expuesta. También es posible que el proceso en que se usa el líquido de diálisis emplee más de una de tales membranas, ya sea en la misma unidad de diálisis o en más de una unidad de diálisis. Si se usa más de una unidad de diálisis, dichas más de una unidad de diálisis pueden estar presentes en una fila, o en paralelo, desde la perspectiva de la vía de flujo de sangre extracorpórea. Preferiblemente, hay dos dispositivos para diálisis, cada uno con un área de superficie expuesta como se describe anteriormente.

El uso del líquido de diálisis de la presente invención permite así que el paso de una transferencia de dióxido de carbono y otros compuestos, tales como cationes hidrógeno y bicarbonato, (a través de la membrana de diálisis) al líquido de diálisis. Por tanto, el uso del líquido de diálisis de la presente invención es adecuado para la eliminación de CO₂. Esto permite una eliminación más eficiente de metabolitos, como el CO₂, de la sangre que los métodos convencionales.

Mientras que la carbaminohemoglobina y el dióxido de carbono disueltos están en equilibrio con el par iónico bicarbonato (HCO₃⁻)/H⁺, la conversión rápida requiere de la enzima anhidrasa carbónica. Opcionalmente, la membrana semipermeable tiene la actividad de la anhidrasa carbónica. Esto puede conseguirse revistiendo la membrana, en el lado que mira hacia la sangre y/o en el lado que mira hacia el líquido de diálisis, con anhidrasa carbónica.

Convenientemente, se proporciona una cámara a cada lado de la membrana semipermeable, es decir, una primera cámara a un lado de la membrana semipermeable y una segunda cámara al otro lado de la membrana semipermeable. En otras palabras, se utiliza adecuadamente un dispositivo que comprende dos compartimentos separados por una membrana semipermeable. Preferiblemente, la primera cámara, la membrana semipermeable y la segunda cámara están comprendidas en un dispositivo. Así, la sangre está presente en la primera cámara y el líquido de diálisis está presente en la segunda cámara, estando las cámaras separadas por dicha membrana semipermeable. También es posible recubrir la membrana semipermeable con la enzima anhidrasa carbónica.

Convenientemente, están presentes múltiples primeras cámaras, cada una en contacto con la segunda cámara a través de una membrana semipermeable. Tales primeras cámaras múltiples pueden tener forma de capilares; así, en el proceso de esa realización, la sangre fluye a través de los capilares.

No es imposible emplear el proceso en que se usa el líquido de diálisis en un sistema estático. En tales circunstancias, la sangre está constantemente presente en la primera cámara, es decir, sin fluir (entrar, atravesar y salir) en esa cámara. El líquido de diálisis también está presente de manera constante en la segunda cámara, es decir, sin fluir (entrar, atravesar y salir de esa cámara). Sin embargo, son preferentes realizaciones semiestáticas y no estáticas. En las realizaciones no estáticas, la sangre fluye a través de la primera cámara, de modo que entra, atraviesa y sale de la primera cámara y el líquido de diálisis fluye a través de la segunda cámara, de modo que entra, atraviesa y sale de la segunda cámara. Realizaciones en las que solo uno de estos líquidos fluye a través de su respectiva cámara, mientras que el otro está constantemente presente en su respectiva otra cámara, es decir, sin fluir (entrar, atravesar y salir) del respectivo otro líquido a través de esa respectiva otra cámara, se denominan semiestáticos. Así, preferentemente, en el proceso en que se usa el líquido de diálisis, la sangre fluye a través de la primera cámara y el líquido de diálisis fluye simultáneamente a través de la segunda cámara. Por tanto, es preferente que la sangre pase a través del compartimento de sangre (primera cámara) y que el líquido de diálisis pase a través del compartimento de líquido de diálisis (segunda cámara).

El uso del líquido de diálisis de la presente invención hace posible eliminar eficientemente una o más sustancias no deseadas como se ha indicado, incluido el CO₂, sin requerir una corriente de gas (gas de barrido) como en la técnica anterior. En particular, no se desea ni se requiere llevar el CO₂ no deseado a la fase gaseosa. Normalmente, la unidad de diálisis utilizada en la presente invención no comprende una cámara con un gas (gas de barrido) en contacto con la sangre a través de una membrana (por ejemplo, una membrana de intercambio de gases).

Convenientemente, el dispositivo que comprende la primera cámara, la segunda cámara y la membrana semipermeable es una unidad de diálisis, opcionalmente comprendida en un dializador. Una unidad de diálisis es una unidad que comprende una primera cámara como se define aquí, una segunda cámara como se define aquí y una membrana semipermeable, así como medios de entrada y eliminación de un fluido (por ejemplo, sangre) hacia y desde la primera cámara (entrada y salida) y medios para la entrada y eliminación de un fluido (por ejemplo líquido de diálisis) hacia y desde la segunda cámara (entrada y salida). Así, la primera cámara comprende una entrada y una salida y la segunda cámara comprende una entrada y una salida. Así, en la presente invención, la unidad de diálisis comprende un compartimento de fluido biológico (primera cámara) que forma parte del circuito de fluido biológico, un compartimento de líquido de diálisis (segunda cámara) que forma parte del circuito de líquido de diálisis y una membrana semipermeable separar el compartimento de fluido biológico y el compartimento de líquido de diálisis. Cuando se usa una unidad de diálisis, la sangre pasa a través de la primera cámara y el líquido de diálisis pasa a través de la segunda cámara.

Alternativamente, el dispositivo es un dispositivo de diálisis, filtración o diafiltración.

Preferiblemente, durante el proceso en que se usa el líquido de diálisis, la segunda cámara esencialmente no comprende ninguna fase gaseosa, es decir, está esencialmente llena únicamente con el líquido de diálisis en la fase líquida. Así, el contacto con el gas de la sangre puede excluirse por completo o limitarse al mínimo requerido por las circunstancias, por ejemplo un atrapa burbujas o un dispositivo similar.

La membrana semipermeable es permeable al agua y a moléculas inorgánicas solubilizadas en agua. Una membrana semipermeable adecuada permite la transferencia de al menos una sustancia no deseada a través de la membrana semipermeable. La membrana puede seleccionarse, por ejemplo, de membranas semipermeables convencionales como las que se utilizan actualmente, por ejemplo para la hemodiálisis. Sin embargo, también es concebible considerar membranas con poros más grandes que los que se usan actualmente para la diálisis. La difusión a través de la membrana se puede apoyar opcionalmente mediante transporte convectivo o mediante filtración.

Un dializador comprende una unidad de diálisis como se ha descrito y además tubos (entrada y salida) conectados con los respectivos medios para entrar y sacar un fluido hacia y desde dicha primera y segunda cámaras, respectivamente: el tubo conectado a la primera cámara (entrada y salida) es adecuado para conectarse al sistema sanguíneo de un humano o animal. El dializador consta esencialmente de dos cámaras separadas por una membrana de diálisis, a cada una de las cuales se conecta un sistema de tubos para los fluidos a utilizar. Opcionalmente, la tubería conectada a la segunda cámara (entrada y salida) es adecuada para conectarse a una unidad de regeneración. La última configuración permite la regeneración (recirculación, reciclaje) del líquido de diálisis, como se describe a continuación aquí, así como en los documentos WO 03/094998 A1 y WO 2009/071103 A1. Los dializadores usados en la presente invención pueden ser dializadores convencionales usados actualmente, por ejemplo para hemodiálisis. En una realización particular, se puede emplear el sistema HepaWash® en la presente invención, junto con un medio para oxigenar la sangre, como se describe aquí.

Es posible eliminar líquido de la sangre, si se desea. Por ejemplo, es posible eliminar el mismo volumen o un volumen esencialmente similar de líquidos de la sangre que se ha introducido durante los pasos (i) y (ii) del proceso en el que se usa el líquido de diálisis (si se ha introducido algún líquido). Alternativamente, es posible eliminar aún más líquido, si se desea.

Unidades de diálisis

Preferentemente, se utilizan en paralelo dos dispositivos de diálisis o dos unidades de diálisis. Esto permite aumentar el área superficial de la membrana expuesta y, por tanto, un intercambio más eficaz de una o más sustancias no deseadas a través de la membrana semipermeable.

Otras características y parámetros del proceso

- 5 Las siguientes características y parámetros adicionales son adecuados para su uso en relación a la unidad de diálisis, es decir, en el dispositivo que comprende la primera cámara, la segunda cámara y la membrana semipermeable.

Los componentes convencionales de un dializador, tales como manómetros, detectores de aire, dispositivos de bombeo como bombas de heparina, bombas de sangre, etc., forman parte del medio o dispositivo aquí
10 descrito.

De un solo uso

Es posible desechar el líquido de diálisis después de la salida de la segunda cámara (salida). Estas realizaciones se denominan proceso de "un solo uso" o "de paso único". La realización de un solo uso requiere la adición de líquido de diálisis nuevo (en la entrada de la segunda cámara) esencialmente durante toda la
15 duración del proceso.

Es posible un solo uso en el contexto de la presente invención. Sin embargo, no es tan conveniente como el reciclaje que se describe a continuación. Por tanto, el paso único es menos preferente en el contexto de la presente invención.

Reciclaje

20 A diferencia del de un solo uso, el líquido de diálisis también se puede reciclar ("reciclado" o "multiuso" o "multipaso"). Para ello, el líquido de diálisis ("líquido de diálisis usado") que sale de la segunda cámara (salida) se recoge y se devuelve a la segunda cámara (entrada). La albúmina es relativamente cara. Por tanto, generalmente se desea reciclar líquido de diálisis que contiene albúmina. En otras palabras, el reciclaje puede resultar en un importante ahorro de coste.

25 El reciclaje permite también tener un alto caudal de líquido de diálisis, de hasta 4.000 ml/min.

Típicamente, el reciclado del líquido de diálisis requiere la limpieza o regeneración del líquido de diálisis. Dicha limpieza o regeneración se logra mediante al menos un tipo de etapa de tratamiento para eliminar las sustancias no deseadas del líquido de diálisis (es decir, del líquido de diálisis usado) antes de volver a entrar en la segunda
30 cámara. Dicha etapa se produce fuera de la segunda cámara, es decir, en un sitio diferente al sitio de contacto con la sangre. Dicha al menos una etapa de tratamiento se selecciona de exposición a un (i) adsorbente y/o (ii) diafiltración y/o (iii) pH ácido y/o pH básico (iv) y/o exposición a una membrana permeable o semipermeable (es decir, una membrana diferente de la que está localizada en la unidad de diálisis que separa la primera y la segunda cámara). Dicho adsorbedor suele ser una entidad diferente a la albúmina; es decir, para dializado que contiene albúmina, dicho adsorbente es otro adsorbente o uno adicional. En realizaciones particularmente
35 adecuadas, dicho adsorbente es capaz de unir iones sodio (Na^+) y/o iones cloruro (Cl^-).

Uno cualquiera o más de dichos pasos de tratamiento pueden realizarse en serie o en paralelo (es decir, dividiendo el líquido de diálisis). Es posible prever que el líquido de diálisis sea sometido a tratamiento o purificación después de ser expuesto a la sangre separada por la membrana semipermeable, es decir, después de salir de la segunda cámara. Medios adecuados para el tratamiento o la purificación del líquido de diálisis
40 incluyen una o más unidades de adsorción, una o más unidades de cambio de pH y/o una o más unidades de diafiltración. Tales unidades no son mutuamente excluyentes y pueden estar presentes en fila o en paralelo. En particular, el reciclado del líquido de diálisis para su uso de la presente invención también puede requerir, y por ello implicar, un ajuste de la concentración de carbonato/bicarbonato (combinada) y/o del pH, para asegurar que el pH del líquido de diálisis, cuando es (re)introducido en la primera cámara, cumple con las propiedades
45 deseadas en el contexto de la presente invención, tal como aquí se define. (Re)introducido se refiere a la introducción después del reciclado.

Caudales

La sangre pasa a través de la primera cámara y el líquido de diálisis pasa a través de la segunda cámara. El caudal, o la velocidad de la sangre y del líquido de diálisis, puede seleccionarse entre constante o variable (cambiante) con el tiempo.

- 5 Dado que tanto la oxigenación de la sangre como la eliminación del dióxido de carbono dependen del caudal sanguíneo, normalmente se desea adaptar el caudal. Lo siguiente es válido: cuanto mayor sea el caudal de sangre, mejor será la oxigenación del sujeto que se está tratando; cuanto menor sea la tasa de flujo sanguíneo, mejor será la eliminación de dióxido de carbono.

El caudal de sangre se ajusta típicamente a un rango de 50 ml/min a 7.000 ml/min.

- 10 Por ejemplo, es posible que la sangre fluya a través de la primera cámara a un caudal bajo (menos de 800 ml/min; preferiblemente de 100 a 800 ml/min), a un caudal medio (800 a 2.400 ml/min) o a un caudal alto (más de 2.400 ml/min). El caudal de sangre normalmente se controla y regula y se puede ajustar a las condiciones de tratamiento y al líquido de diálisis.

En una realización, es especialmente preferente el flujo bajo.

- 15 En una realización alternativa, es especialmente preferente el flujo medio.

- En general, un tratamiento de flujo bajo y/o flujo medio es más fácil de manejar para el operador que un flujo alto y es menos riesgoso para el paciente que un flujo alto. Además, cuando el proceso en que se usa el líquido de diálisis se lleva a cabo a un caudal medio, es prescindible una ventilación protectora pulmonar (LPV) adicional; esta es una gran ventaja en comparación con los dispositivos de flujo medio de última generación, que generalmente requieren LPV adicional. La alta tasa de oxigenación a un caudal medio es posible debido a la transferencia de sustancias no deseadas, como el dióxido de carbono, a la fase líquida y debido a la posible introducción de un exceso de oxígeno en la sangre (para sobresaturar la sangre con oxígeno). En procesos distintos a aquel en que se usa el líquido de diálisis de acuerdo con la presente invención, el exceso de oxígeno provocaría la liberación de iones H^+ unidos a la hemoglobina y se generaría dióxido de carbono gas libre. Esto constituiría un riesgo de embolia gaseosa o, dado que la solubilidad del dióxido de carbono es unas 20 veces mayor que la del oxígeno, de retrotransporte de dióxido de carbono disuelto de vuelta al sujeto que se está tratando. En vista de estas consideraciones, los caudales de sangre de flujo medio son ventajosos en la presente invención debido a su manejo más seguro. A caudales medios, los pulmones pueden ser soportados en la presente invención hasta el 100% sin requerir ningún dispositivo de ventilación adicional. Esta es una mejora significativa respecto a los sistemas de flujo medio de la técnica anterior para soporte pulmonar extracorpóreo. En primer lugar, dichos sistemas de flujo medio de la técnica anterior son desventajosos porque normalmente tienen que usarse en combinación con ventilación de protección pulmonar (LPV). Sin embargo, los métodos de ventilación mecánica están asociados al riesgo de activación de plaquetas, inflamación, coagulación de la sangre y, por tanto, pueden conducir a la letalidad (Assmann et al., Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, vol. 23, n° 4, pp. 229-234, jul. 2009). Otra desventaja de la combinación de sistemas de la técnica anterior con LPV es la capacidad limitada de personal y espacio en hospitales y proveedores de atención; sin embargo, la combinación de ventilación protectora y soporte pulmonar extracorpóreo requeriría al menos dos dispositivos en paralelo. Por el contrario, el proceso en el que se usa el líquido de diálisis se lleva a cabo ventajosamente sin LPV en paralelo. En otras palabras, es prescindible una ventilación de protección pulmonar adicional (LPV), que es común para los dispositivos de flujo medio de la técnica anterior.

- En la presente invención también son posibles caudales elevados. Sin embargo, para obtener caudales sanguíneos para sistemas de alto flujo es necesaria la canulación de vasos de mayor tamaño, que debe ser realizada por un especialista y está asociada a ciertos riesgos para la salud. Esa es una de las razones por las que los caudales medios se consideran ventajosos en la presente invención.

Puede proporcionarse una bomba para dirigir o controlar el caudal de sangre.

Normalmente se proporciona una bomba para dirigir o controlar el caudal del líquido de diálisis.

- En el proceso en que se usa el líquido de diálisis, el caudal del líquido de diálisis puede estar en el rango de 10 ml/min a 11.000 ml/min (es decir, 0,1667 ml/h a 183,333 ml/h). Más típicamente, el caudal del líquido de diálisis se selecciona de lo siguiente: caudales de líquido de diálisis lentos (1-2 l/h) y caudales de líquido de diálisis normales (25-60 l/h)/dializador, así como caudales intermedios (más de 2 l/h a menos de 25 l/h). Así, el
- 5 caudal se puede adaptar según sea necesario. Caudales más altos del líquido de diálisis generalmente permiten una transferencia eficiente de bicarbonato/carbonato.

En general, se prefiere que el caudal de sangre sea inferior al caudal del líquido de diálisis. De este modo, se puede lograr un tratamiento eficaz de la sangre.

- En la unidad de diálisis, es decir, en el dispositivo que comprende la primera cámara, la segunda cámara y la
- 10 membrana semipermeable, la sangre y el líquido de diálisis preferiblemente no se transportan en contracorriente, es decir, preferiblemente se transportan en co-corriente. Sin embargo, en general es concebible que la sangre y el líquido de diálisis puedan pasar a través del dispositivo de diálisis en la misma dirección o en contracorriente.

Eliminación de CO₂ del líquido de diálisis

- En una realización preferida del proceso en que se usa el líquido de diálisis, se prevé la posibilidad de eliminar dióxido de carbono y/o ácido carbónico y/o sus productos de disociación (H^+/HCO_3^-) del líquido de diálisis (Figura 2C nº15). Idealmente, esto se prevé en un paso discreto, es decir, un paso después de que el líquido de diálisis sale de la segunda cámara (salida). Para este tratamiento, el dióxido de carbono y/o el ácido carbónico y/o sus productos de disociación (H^+/HCO_3^-) se eliminan adecuadamente del líquido de diálisis
- 20 mediante desgasificación (reducción de presión, calentamiento o enfriamiento, ultrasonidos, desgasificación por membrana, sustitución por gas inerte, adición de reductor, ciclos de congelación-bomba-descongelación, disminución del pH, fuerza centrífuga o adición de aditivos de desgasificación), filtración, sorción o enlace químico. Por ejemplo, dicha eliminación se puede lograr mediante desgasificación (por ejemplo reducción de presión, calentamiento o enfriamiento, ultrasonidos, desgasificación por membrana, sustitución por gas inerte,
- 25 adición de reductor, ciclos de congelación-bomba-descongelación, disminución del pH, fuerza centrífuga o adición de aditivos de desgasificación), filtración, sorción o enlace químico y/o una combinación de tales medidas. Idealmente, es posible medir la concentración de dióxido de carbono y/o de ácido carbónico y/o de bicarbonato y/o medir el pH en el líquido de diálisis después de la salida del líquido de diálisis de la segunda cámara. La eliminación descrita de dióxido de carbono y/o ácido carbónico y/o sus productos de disociación es
- 30 particularmente adecuada en aquellas realizaciones donde el líquido de diálisis se recicla, tal como se ha descrito aquí.

- En una realización particularmente adecuada, el proceso en el que se usa el líquido de diálisis se lleva a cabo de manera que el reciclaje incluye la acidificación del líquido de diálisis a pH ácido, para la formación de dióxido de carbono y la eliminación del dióxido de carbono del líquido de diálisis a través de una membrana permeable
- 35 al dióxido de carbono por medio de una trampa de burbujas. Adecuadamente, la membrana es permeable a los gases y el dióxido de carbono se elimina en la fase gaseosa.

Tratamiento ácido/base

- La albúmina está disponible comercialmente, pero es relativamente cara. Por tanto, los líquidos de diálisis a base de albúmina pueden conllevar un alto coste de proceso. En el estado de la técnica, se ha descrito el
- 40 reciclado de un líquido de diálisis que contiene albúmina para el caso de la diálisis hepática, por ejemplo en la WO 03/094998 A1. Tal como se describe en dicha solicitud de patente, la albúmina se puede reciclar basándose en el principio de que la afinidad de unión de las proteínas transportadoras (como la albúmina) hacia las sustancias unidas, como las toxinas, puede modificarse mediante ciertas medidas, como cambios de pH. La disminución selectiva y el posterior aumento (o viceversa) del pH de un líquido de diálisis que contiene albúmina
- 45 permite una eliminación eficaz de las sustancias unidas, mediante diálisis (difusión) o filtración (convección) o una combinación de ambos procesos, en lo sucesivo denominada diafiltración. En general, la diafiltración es un proceso de dilución que implica la eliminación o separación de componentes (moléculas permeables como sales, pequeñas proteínas, disolventes, etc.) de una solución en función de su tamaño molecular empleando filtros permeables a dichos componentes. La eliminación mediada por diafiltración de dichos componentes
- 50 permite el reciclaje posterior de la albúmina. Como se describe en la técnica anterior, la albúmina se puede

regenerar eficientemente en una unidad de regeneración de diálisis que tiene dos caminos de flujo de líquido de diálisis paralelos, es decir, un camino de flujo ácido y un camino de flujo alcalino en paralelo (WO 09/071103 A1). El proceso y el dispositivo (por ejemplo, la unidad de regeneración de líquido de diálisis, la unidad de diálisis) descritos en la WO 09/071103 A1 también son adecuados para reciclar líquido de diálisis que contiene albúmina en el proceso en que se usa el líquido de diálisis.

Mediante el paso de tratar (limpiar, regenerar) el líquido de diálisis a un pH alterado, las toxinas unidas a la albúmina, por ejemplo, se pueden eliminar. Para eliminar eficazmente dichas toxinas, la unidad de regeneración de líquido de diálisis puede comprender dos caminos de flujo que funcionan en paralelo. El líquido de diálisis a regenerar se divide y se transporta a través de las dos vías de flujo. En la primera vía de flujo, se añade un fluido ácido (desde una unidad de suministro de fluido ácido) al líquido de diálisis. Para toxinas que son solubles en solución ácida, la concentración de toxinas libres en solución aumenta. En una unidad de desintoxicación ubicada aguas abajo de la unidad de suministro de fluido ácido se eliminan las toxinas libres del líquido de diálisis acidificado que fluye en la primera vía de flujo. Al agregar un fluido ácido al líquido de diálisis, es posible eliminar toxinas solubles en ácido. Además, al disminuir el pH, las toxinas solubles alcalinas pueden, por ejemplo, precipitar y, por tanto, eliminarse del fluido líquido de diálisis. En el segundo camino de flujo, que se extiende en paralelo al primer camino de flujo, se añade un fluido alcalino (desde una unidad de suministro de fluido alcalino) al líquido de diálisis que fluye en el segundo camino de flujo. Debido al aumento del pH, aumenta la concentración de toxinas solubles alcalinas libres y, por tanto, es posible eliminar toxinas solubles alcalinas. Estas toxinas son eliminadas en una unidad de desintoxicación adicional aguas abajo de la unidad de suministro de fluido alcalino. La unidad de desintoxicación adicional está adaptada para eliminar toxinas del líquido de diálisis alcalinizado que fluye en la segunda vía de flujo. Además, al aumentar el pH, las toxinas solubles en ácido pueden, por ejemplo, precipitar y, por tanto, eliminarse del fluido líquido de diálisis. Proporcionando un camino de flujo ácido y un camino de flujo alcalino en paralelo, tanto las toxinas solubles en ácidos como las toxinas solubles en bases pueden eliminarse (más) eficientemente del líquido de diálisis. Así, la unidad de regeneración de líquido de diálisis es capaz de eliminar eficazmente las toxinas que se unen a proteínas. El término "toxina" se entiende aquí de manera muy amplia y abarca todas las sustancias que se unen a proteínas, incluso si no suelen ser directamente tóxicas (causando problemas de salud) como tales, como fármacos, electrolitos, H⁺, hormonas, grasas, vitaminas, gases y productos de degradación metabólica como la bilirrubina. Aguas abajo de la unidad de tratamiento con ácido y la unidad de tratamiento con base, junto con las "unidades de tratamiento de pH" (o unidades de desintoxicación), el líquido de diálisis acidificado regenerado de la primera vía de flujo puede combinarse con el líquido de diálisis alcalinizado regenerado de la segunda vía de flujo, por lo que el líquido de diálisis acidificado de la primera vía de flujo y el líquido de diálisis alcalinizado de la segunda vía de flujo pueden neutralizarse entre sí al menos en parte. Por tanto, fusionando el flujo de líquido de diálisis acidificado de la primera vía de flujo con el flujo de líquido de diálisis alcalinizado de la segunda vía de flujo, se puede proporcionar un flujo de líquido de diálisis regenerado a un valor pH fisiológico.

Según una realización preferente, el fluido ácido añadido por la primera unidad de suministro comprende al menos uno de: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido acético. En una realización preferente, la primera unidad de suministro está adaptada para ajustar el pH del líquido de diálisis en la primera ruta de flujo a un pH de 1 a 7, preferiblemente de 2,5 a 5,5.

Preferiblemente, el fluido alcalino agregado por la segunda unidad de suministro comprende al menos una de: una solución de hidróxido de sodio y una solución de hidróxido de potasio. En una realización preferente, la segunda unidad de suministro está adaptada para ajustar el pH del líquido de diálisis en la segunda vía de flujo a un pH de 7 a 13, preferiblemente de 8 a 13, más preferiblemente de 8 a 11.

Con especial preferencia, el fluido ácido y el fluido alcalino se seleccionan de manera que se generen productos de neutralización "fisiológicos" durante la neutralización. Por ejemplo, en cualquier caso, ya podría estar presente cierta concentración de los productos de neutralización formados en el fluido biológico respectivo. Por ejemplo, cuando se usa ácido clorhídrico acuoso y una solución acuosa de hidróxido de sodio, se producen cantidades de NaCl por neutralización del flujo acidificado y el flujo alcalinizado. El NaCl normalmente también está presente en un fluido biológico, por ejemplo en la sangre o el suero sanguíneo.

De acuerdo con una realización preferente, disminuyendo el pH del líquido de diálisis en la primera ruta de flujo, la relación entre la concentración del complejo transportador de toxina a toxina libre y la sustancia

transportadora libre se desplaza a favor de la toxina libre para al menos algunas de las toxinas del líquido de diálisis, aumentando así la concentración de toxinas libres en el líquido de diálisis. Disminuyendo el pH del líquido de diálisis en la primera vía de flujo, la solubilidad de las toxinas solubles en ácido (por ejemplo magnesio o cobre) aumenta, mientras que la afinidad de unión de las toxinas solubles en ácido con las sustancias portadoras se reduce. En consecuencia, aumenta la concentración de toxinas libres en solución.

Más preferentemente, la unidad de desintoxicación está adaptada para eliminar al menos parcialmente dichas toxinas libres. Debido a la mayor concentración de toxinas libres, dichas toxinas pueden eliminarse a un ritmo mayor.

Además, disminuyendo el valor pH del líquido de diálisis en la primera ruta de flujo, algunas de las toxinas solubles alcalinas pueden, por ejemplo, precipitar y por ello eliminarse del fluido líquido de diálisis.

En una realización preferente, al aumentar el pH del líquido de diálisis en la segunda ruta de flujo, la relación entre la concentración del complejo transportador de toxina con respecto a la toxina libre y la sustancia transportadora libre se desplaza a favor de la toxina libre para al menos algunas de las toxinas del líquido de diálisis, aumentando así la concentración de toxinas libres en el líquido de diálisis. Aumentando el pH del líquido de diálisis en la segunda vía de flujo, aumenta la solubilidad de las sustancias solubles alcalinas (por ejemplo la bilirrubina), mientras que se reduce la afinidad de unión de las toxinas solubles alcalinas con las sustancias portadoras. En consecuencia, aumenta la concentración de toxinas libres en solución.

Preferiblemente, la unidad de desintoxicación adicional está adaptada para eliminar al menos parcialmente dichas toxinas libres. Debido a la mayor concentración de toxinas libres, dichas toxinas pueden eliminarse a un ritmo mayor.

Además, al aumentar el valor pH del líquido de diálisis en la segunda ruta de flujo, algunas de las toxinas solubles en ácido pueden, por ejemplo, precipitar y por ello eliminarse del fluido líquido de diálisis.

De acuerdo con otra realización preferente adicional, al aumentar la temperatura del líquido de diálisis, la relación entre la concentración del complejo transportador de toxina a la toxina libre y la sustancia transportadora libre se desplaza a favor de la toxina libre para al menos algunas de las toxinas del líquido de diálisis, aumentando así la concentración de toxinas libres en el líquido de diálisis. En consecuencia, las unidades de detoxificación pueden eliminar las toxinas libres a un ritmo mayor.

Otros aspectos del reciclaje del líquido de diálisis que contiene albúmina se describen en el documento WO 2009/071103 A1. Además de los hallazgos descritos en el documento WO 2009/071103 A1, la albúmina también contribuye a la excelente capacidad de amortiguación de los líquidos de diálisis para su uso según la presente invención.

Tratamiento de adsorción/Adsorción

Para extraer o eliminar sustancias en exceso o no deseadas, como electrolitos (por ejemplo cationes como cationes potasio, sodio y calcio; o aniones, como aniones cloruro, carbonato o bicarbonato), se puede poner en contacto un adsorbente con el líquido de diálisis. En general, el adsorbente es capaz de adsorber al menos una sustancia no deseada presente en la sangre del paciente (por ejemplo urea, ácido úrico, electrolitos, cationes sodio, calcio o potasio; aniones cloruro). Típicamente un adsorbente está presente en una unidad de adsorción, es decir, una unidad estacionaria a través de la cual pasa el líquido de diálisis. El tipo o composición o material del adsorbente tiene la capacidad de unir al menos una de las sustancias a eliminar del líquido de diálisis. En la técnica se conocen diferentes tipos de adsorbentes. Mediante la selección adecuada del adsorbente, el proceso se puede ajustar a las necesidades reales, por ejemplo a las necesidades de un paciente individual. Un adsorbente es particularmente útil en las realizaciones de reciclaje, es decir, cuando se pretende reciclar el líquido de diálisis.

Aspectos de la regeneración del líquido de diálisis

Las sustancias en exceso o no deseadas se pueden eliminar del líquido de diálisis (líquido de diálisis usado) a través de una membrana, es decir, de una membrana permeable o semipermeable. Por ejemplo, los gases y/o solutos/iones disueltos del líquido de diálisis pueden eliminarse mediante un tratamiento de membrana de este

tipo. En una realización preferente, el dióxido de carbono se elimina, ya sea como gas o en estado disuelto en un líquido. Una forma particularmente adecuada de eliminar el dióxido de carbono consiste en poner el líquido de diálisis en contacto con una membrana permeable al dióxido de carbono. El líquido de diálisis tiene una cierta presión p_1 y la presión del fluido (líquido o gas) al otro lado de dicha membrana, p_2 , es menor, es decir, $p_2 < p_1$. Alternativa o adicionalmente, el objetivo de eliminar el CO_2 del líquido de diálisis usado también puede lograrse si la presión parcial de CO_2 es menor en el fluido del otro lado de dicha membrana. De manera similar, es posible eliminar el bicarbonato a lo largo de un gradiente de concentración, es decir, poniendo el líquido de diálisis usado en contacto con una membrana permeable al bicarbonato, siempre que la concentración (combinada) carbonato/bicarbonato en el fluido (líquido) del otro lado de la membrana sea inferior a la concentración (combinada) carbonato/bicarbonato del líquido de diálisis usado. En cualquier caso, la membrana utilizada no es permeable a la albúmina. Esto se puede realizar seleccionando una membrana con un tamaño de poro adecuado. Tal tratamiento de membrana es particularmente útil para las realizaciones de reciclaje.

Usos medicos

El líquido de diálisis se utiliza en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal tal como se define en las reivindicaciones. Cualquier actividad dirigida al tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia, en particular aquellas que tienen como objetivo prevenir o mejorar una condición en un sujeto vivo, es decir, sirviendo a un propósito médico, puede denominarse método médico o uso médico. En general, los términos método y proceso se usan aquí indistintamente. Así, el proceso antes descrito de oxigenar la sangre en el que se usa el líquido de diálisis según la invención es un método médico. La sangre extracorpórea se somete a un proceso de diálisis como se describe aquí, es decir, en términos generales, se expone a un líquido de diálisis separado por una membrana semipermeable. Para este fin, se extrae sangre de un sujeto, se somete al proceso en el que se usa el líquido de diálisis según la invención y se devuelve adecuadamente al sujeto. En general, en dichos métodos, la sangre venosa de un paciente se extrae y se introduce en la primera cámara utilizada en dicho proceso como se describe aquí. Esto permite el tratamiento de la sangre en el proceso, en cualquiera y todos los aspectos aquí descritos. Posteriormente, la sangre ("sangre tratada") sale de la primera cámara y puede devolverse al paciente. La sangre tratada normalmente se introduce en una vena del paciente, pero alternativamente se puede devolver a una arteria.

Los descubrimientos de la presente invención permiten su explotación en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia (generalmente denominados usos médicos). Es posible personalizar los usos médicos de la presente invención específicamente para las necesidades reales del paciente respectivo. Aunque, en la naturaleza, el intercambio de gases no está limitado a los organismos que tienen pulmones, sino que también ocurre en organismos con branquias, como los peces, los usos médicos de la presente invención se centran en el objetivo del apoyo pulmonar, es decir, para tratar o prevenir ciertas afecciones en organismos que tienen pulmones, preferiblemente como mamíferos y más preferiblemente humanos. Por tanto, las branquias y/o los organismos que tienen branquias no se tratan en detalle en esta memoria descriptiva.

Preferiblemente, en los métodos médicos, el líquido de diálisis se caracteriza por una osmolaridad que es esencialmente idéntica a la osmolaridad de la sangre, es decir, de la sangre de la especie (por ejemplo humana) que se dializa en la unidad de diálisis.

Los métodos médicos en los que se usa el líquido de diálisis de acuerdo con la presente invención son útiles o adecuados para tratar al menos una afección seleccionada de acidosis respiratoria, acidosis metabólica, insuficiencia pulmonar o trastorno pulmonar, insuficiencia renal, insuficiencia multiorgánica y combinaciones de una o más de éstas. El método puede adaptarse a la condición a tratar o al individuo particular a tratar (medicina personalizada).

Todos estos métodos de tratamiento implican la extracción de sangre venosa de un sujeto, produciendo así sangre extracorpórea; exponer la sangre extracorpórea al contacto con el líquido de diálisis como se describe aquí a través de una membrana semipermeable, produciendo así sangre tratada y devolviendo la sangre tratada al mismo sujeto, preferiblemente a la vena del sujeto, y en una realización menos preferida en la arteria del sujeto. A continuación se describen configuraciones particulares.

Tratamiento de insuficiencia pulmonar o trastorno pulmonar

Los métodos en los que se emplea el líquido de diálisis son adecuados para el tratamiento de pacientes que padecen insuficiencia respiratoria aguda o crónica (insuficiencia pulmonar). Los sujetos que padecen insuficiencia pulmonar, pero normalmente no insuficiencia de otros órganos, como insuficiencia renal o insuficiencia hepática, desarrollan acidosis respiratoria o corren el riesgo de desarrollar acidosis respiratoria.

- 5 Esto se debe a que la eliminación de dióxido de carbono no se produce tan eficientemente como en sujetos sanos o no se produce en absoluto. Este grupo de pacientes incluye pacientes que sufren asma, hipoventilación, enfermedades pulmonares como cáncer de pulmón, complicaciones asociadas al tabaco y a la exposición a otras toxinas o partículas transportadas por el aire, o distrofia muscular o enfisema, en particular enfisema en etapa tardía. Muchos pacientes que padecen tales enfermedades pulmonares tienen un riñón que
10 funciona completamente (función renal completa). La presente invención permite la oxigenación extracorpórea así como la eliminación extracorpórea de al menos una sustancia no deseada, como dióxido de carbono o bicarbonato o cationes hidrógeno. Por tanto, la presente invención proporciona un soporte pulmonar completo y se adapta particularmente a ese grupo de pacientes.

- El líquido de diálisis se desecha o, preferiblemente, se recicla. En este último caso, es preferible someter el
15 líquido de diálisis a un tratamiento de membrana. Mediante el tratamiento con membrana se pueden eliminar total o parcialmente dióxido de carbono y/o bicarbonato y/o carbonato y/o ácido carbónico. Esto permite el reciclaje del líquido de diálisis. Para la eliminación de dióxido de carbono, el tratamiento de membrana se lleva a cabo preferentemente a pH bajo, es decir, después de la acidificación del dializado.

Tratamiento de insuficiencia pulmonar/insuficiencia renal combinadas

- 20 Además de los pulmones, los riñones juegan un papel importante en el mantenimiento del pH de los fluidos corporales. En un sujeto humano o animal sano, los riñones colaboran con los pulmones en la regulación de la relación carbonato/bicarbonato y en la regulación del pH sanguíneo. Por tanto, en general, los riñones juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis ácido-base de individuos sanos regulando el pH del plasma sanguíneo: las funciones principales incluyen la reabsorción de bicarbonato de la orina y la
25 excreción de cationes hidrógeno con la orina. Estas funciones de los riñones son importantes para mantener el equilibrio ácido-base y también pueden contribuir a controlar el pH de la sangre.

- La terapia de reemplazo renal (TRR) se está utilizando ampliamente en los modernos entornos de cuidados intensivos/unidades de cuidados intensivos (UCI) para tratar a dichos sujetos. En sujetos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), es frecuente la insuficiencia renal aguda (IRA) como parte del síndrome de
30 disfunción orgánica múltiple (MODS), en estados postoperatorios y después de estudios intervencionistas, en individuos ya susceptibles. En general, los sujetos en la UCI necesitan soporte de diferentes órganos, como terapia de reemplazo renal continua (TRRC), diálisis hepática y ventilación mecánica. Así, la presente invención permite el tratamiento de sujetos que sufren, entre otros, insuficiencia renal aguda o crónica (renal), o insuficiencia renal crónica (IRC). La presente invención también permite tratar pacientes que padecen
35 enfermedades renales como cáncer de riñón, así como complicaciones asociadas a la intoxicación y a la exposición a ciertos medicamentos.

- Para el tratamiento de la insuficiencia multiorgánica, por ejemplo insuficiencia tanto pulmonar como renal, en la presente invención solo se utiliza un único dispositivo, en lugar de dos dispositivos separados, uno para tratar la insuficiencia pulmonar y otro para tratar la insuficiencia renal. El único dispositivo comprende la primera y la
40 segunda cámara para poner en contacto la sangre y el líquido de diálisis separados por la membrana semipermeable en el proceso de la presente invención.

- En la presente invención, las condiciones de (concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato del líquido de diálisis que ingresa a la segunda cámara; el pH de la sangre que sale de la primera cámara, la concentración de bicarbonato de la sangre que sale de la primera cámara) se seleccionan adecuadamente de las condiciones
45 aquí descritas para cualquiera de las acidosis respiratorias o metabólicas, preferiblemente las descritas para la acidosis metabólica. Además, es preferible incluir un adsorbedor que sea adecuado para unir o adsorber al menos una sustancia no deseada presente en la sangre del paciente (por ejemplo urea, ácido úrico, electrolitos, cationes sodio, calcio o potasio; aniones cloruro). Por ejemplo, en pacientes que padecen insuficiencia renal, es típico que el riñón no pueda mantener las concentraciones fisiológicas o las concentraciones deseadas de
50 solutos, incluidos cationes sodio, calcio o potasio, y/o de aniones cloruro en la sangre. En particular, el líquido de diálisis se puede adaptar específicamente para mantener los niveles deseados de los respectivos solutos.

Con ese fin, el líquido de diálisis contiene (i) más o (ii) menos del(los) soluto(s) respectivo(s) que la concentración sanguínea deseada del(de los) soluto(s) respectivo(s), dependiendo de si se desea (i) aumentar o (ii) disminuir la concentración del(los) soluto(s) respectivo(s) en la sangre del sujeto que se está tratando. La presente invención proporciona un soporte renal versátil: por ejemplo, si se desea ayudar a los riñones a eliminar el exceso de bicarbonato de la sangre, el líquido de diálisis se selecciona preferentemente de forma que no contenga bicarbonato añadido; preferiblemente la concentración (combinada) de carbonato y bicarbonato está por debajo de 5 mmol/l; más preferiblemente es 0 mmol/l. En otro ejemplo, si se desea ayudar a los riñones en la regulación del pH de la sangre (por ejemplo para tratar la acidosis), el líquido de diálisis se selecciona preferentemente de modo que su pH y/o capacidad tampón se adapten a dicho objetivo: por ejemplo, el pH puede estar en el rango de pH 8,0 a 11,0 y/o la capacidad de amortiguación para los iones H^+ puede ser de 12 mmol/l o más. A continuación se describen otros aspectos del tratamiento de la acidosis.

Tratamiento de la insuficiencia renal/hepática/pulmonar combinadas

La presente invención también permite tratar sujetos que padecen insuficiencia hepática aguda o crónica además de insuficiencia pulmonar y/o insuficiencia renal. El tratamiento típico de acuerdo con la presente invención implica la eliminación extracorpórea de toxinas. Para el tratamiento de tales sujetos, los métodos descritos en la WO 2009/071103 A1 y/o la WO 03/094998 A1, o los métodos disponibles a través de la empresa Hepa Wash (Munich, Alemania), pueden modificarse de manera que el líquido de diálisis cumpla con el marco de líquido de diálisis de la presente invención o con cualquiera de sus realizaciones. En tales métodos, la albúmina tiene una función dual o sinérgica: no solo se une a las toxinas (lo que trata la insuficiencia hepática), sino que también tampona el líquido de diálisis, junto con el carbonato (lo que trata la insuficiencia pulmonar). Eso significa que, además de las funcionalidades descritas en las WO 2009/071103 A1 y/o WO 03/094998 A1, es posible realizar un soporte pulmonar y/o corregir el pH sanguíneo a un nivel fisiológico o a un nivel deseado. Este tratamiento permite combinar una diálisis renal, una diálisis hepática y un soporte pulmonar que comprende la eliminación de dióxido de carbono y la oxigenación de la sangre en un solo dispositivo. Las modificaciones o configuraciones descritas anteriormente para el tratamiento de la insuficiencia renal, como la presencia de un adsorbedor, también se emplean adecuadamente en esta realización.

Tratamiento de la acidosis respiratoria

Los métodos en los que se usa el líquido de diálisis de acuerdo con la presente invención son adecuados para tratar pacientes que padecen acidosis respiratoria aguda o crónica. Los grupos de pacientes incluyen sujetos que sufren hipoventilación, tumores pulmonares, asma, distrofia muscular o enfisema, en particular enfisema en etapa tardía. Para el tratamiento de sujetos que padecen acidosis respiratoria, el líquido de diálisis, en la etapa de entrada en la segunda cámara, contiene adecuadamente una concentración baja (combinada) de carbonato/bicarbonato, en el intervalo de 0 a un máximo de 40 mmol/l. De hecho, para la acidosis respiratoria, la concentración de carbonato/bicarbonato (combinada) preferente es la más baja posible, es decir, 0 mmol/l o más de 0 mmol/l. Los subintervalos incluyen de 1 a 35 mmol/l, de 2 a 30 mmol/l, de 3 a 25 mmol/l, de 4 a 20 mmol/l, de 5 a 15 mmol/l, por ejemplo 10 mmol/l.

En general, una concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato en el extremo inferior del rango o subrango anterior permite eliminar de forma eficiente sustancias no deseadas de la sangre, como bicarbonato, CO_2 y carbonato.

El tratamiento de la acidosis respiratoria requiere ajustar el pH de la sangre. Por tanto, el líquido de diálisis para el tratamiento de ese grupo de pacientes se ajusta adecuadamente para que tenga una capacidad tamponadora de al menos 12 mmol/l, como se define aquí. El tratamiento de pacientes con acidosis junto con la oxigenación de la sangre normalmente requiere la adición de 2,3-DPG al líquido de diálisis, como se ha descrito anteriormente. Esto se debe a que los pacientes con acidosis suelen producir menos 2,3-DPG que los sujetos sanos.

Cuando la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato en el líquido de diálisis es baja (por ejemplo 0 mmol/l o 0 a 10 mmol/l), entonces la capacidad tamponadora deseada se proporciona principalmente mediante una cantidad suficiente de otros agentes tampón en el líquido de diálisis, típicamente albúmina y opcionalmente Tris. En particular, cuando no se agrega carbonato/bicarbonato al líquido de diálisis (es decir, la concentración de carbonato/bicarbonato en el líquido de diálisis es 0 mmol/l o cerca de 0 mmol/l), entonces es preferible que

estén presentes tanto Tris como albúmina en el líquido de diálisis. Las concentraciones de estos agentes tampón se seleccionan de manera que la capacidad amortiguadora supere la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo. Esto permite un ajuste eficiente del pH de la sangre.

- 5 También es posible aumentar la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato durante el tratamiento. Esto permite adaptar el tratamiento a las necesidades de un individuo (medicina personalizada).

Después de la exposición a dicho líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable, la sangre normalmente tiene un pH en el rango de 7,40 o más; tales como superior a 7,40 pero no superior a 8,0, como pH de 7,5 a 7,9, o pH de 7,6 a 7,8, o pH de 7,65 a 7,75, por ejemplo 7,7. Tal sangre se devuelve al sujeto.

- 10 Es sabido que, en sujetos que padecen acidosis respiratoria (es decir, exceso de CO₂ disuelto en los fluidos corporales debido a una eliminación ineficaz en los pulmones), a menudo el riñón reacciona con cierto retraso, por ejemplo de 3 semanas, por la producción de mayores cantidades de bicarbonato. La presente invención permite tratar sujetos que padecen acidosis respiratoria durante todo el curso de la enfermedad, es decir, en etapas tempranas cuando se desea principalmente eliminar el exceso de CO₂ de los fluidos corporales, así como en etapas posteriores, cuando (además) se desea eliminar el exceso de bicarbonato de los fluidos corporales. Además, la eliminación del exceso de iones H⁺ de los fluidos corporales es posible en todas las etapas de la enfermedad. Durante el tratamiento, el médico puede alterar la composición y el pH del líquido de diálisis según la guía proporcionada en este documento. También es posible aumentar gradualmente la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato durante el tratamiento dentro del rango de la presente invención (0 a 40 mmol/l).

- 20 La etapa de oxigenación del proceso en el que se emplea el líquido de diálisis de acuerdo con la presente invención contribuye a la liberación de iones H⁺ y de CO₂ de la hemoglobina. La razón molecular es la explotación extracorpórea del efecto Haldane, como se ha descrito anteriormente. Así, debido al efecto Haldane, la etapa de oxigenación hace que la eliminación de estas sustancias no deseadas de la sangre sea muy eficaz.

25 Tratamiento de la acidosis metabólica

- La presente invención también incluye el fluido de diálisis para su uso en un método para tratar la acidosis metabólica. La acidosis metabólica, a nivel molecular, es causada por una mayor cantidad de moléculas orgánicas ácidas, provocada por una mayor producción de ácidos orgánicos (por ejemplo ácido láctico) como resultado de una mayor actividad metabólica y/o por alteraciones de la capacidad de excretar ácidos vía los riñones. La acidosis metabólica en la insuficiencia renal crónica (IRC) es resultado de una capacidad disminuida de excretar ácido no volátil y de la síntesis renal reducida de bicarbonato y, por tanto, de un aumento de los cationes hidrógeno en el cuerpo. Los ácidos orgánicos pueden originarse, por ejemplo, a partir de residuos aminoácidos del catabolismo de proteínas o de la acumulación de cetoácidos (cetosis) durante la inanición o en la acidosis diabética. Si bien, en muchos casos, el cuerpo afectado intenta compensar la acidosis metabólica con la respiración (compensación respiratoria), los metabolitos no volátiles no se excretan por esta vía y los sujetos afectados corren el riesgo de agotarse y sufrir insuficiencia respiratoria.

- Se desea un pH alto del líquido de diálisis, por ejemplo de pH 8,0 a 11,0, preferiblemente de pH 8,0 a 9,0 para el tratamiento de sujetos que padecen acidosis metabólica. La capacidad tampón del líquido de diálisis es mayor que la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo. La combinación de un pH alto del líquido de diálisis y una alta capacidad tampón del líquido de diálisis permite ajustar eficientemente el pH de la sangre y el flujo neto mínimo (adición o eliminación) de sustancias de bicarbonato, CO₂ y carbonato de la sangre. En particular, el flujo se puede aumentar en comparación con los métodos de diálisis estándar.

- El tratamiento de pacientes con acidosis junto con la oxigenación de la sangre normalmente requiere la adición de 2,3-DPG al líquido de diálisis, como se ha descrito anteriormente. Esto se debe a que los pacientes con acidosis suelen producir menos 2,3-DPG que los sujetos sanos. Después de la exposición a dicho líquido de diálisis a través de la membrana semipermeable, la sangre normalmente tiene un pH en el rango deseado para ajustar el pH de la sangre a un rango o valor que abarque ese rango, es decir, 7,0 a 7,8, 7,2 a 7,6 o 7,3 a 7,5, 7,35 a 7,45 y con total preferencia exactamente o aproximadamente 7,40.

La presente invención también permite el tratamiento de una condición caracterizada por una combinación de acidosis respiratoria y acidosis metabólica. Esto es posible porque el líquido de diálisis, en particular el pH y la concentración (combinada) de carbonato/bicarbonato del líquido de diálisis se pueden ajustar a las necesidades individuales.

- 5 Sin embargo, para el tratamiento de un subgrupo de sujetos que se caracteriza por acidosis metabólica aguda o crónica, pero con función pulmonar alterada, el líquido de diálisis preferiblemente no contiene carbonato/bicarbonato añadido. Un líquido de diálisis adecuado para ese tipo de pacientes contiene adecuadamente una concentración de carbonato/bicarbonato (combinada) en el intervalo de 0 a 5 mmol/l (preferiblemente 0 mmol/l). La capacidad amortiguadora la proporciona la albúmina sola o la albúmina y otro
- 10 agente tampón adecuado que no sea carbonato/no bicarbonato, por ejemplo Tris, dentro del rango de concentración definido anteriormente. Por ejemplo, si la concentración de carbonato/bicarbonato (combinada) en el líquido de diálisis fuera idéntica a la concentración de carbonato/bicarbonato (combinada) de la sangre del paciente, no se esperaría una transferencia neta de carbonato/bicarbonato (es decir, eliminación).

Tratamiento de insuficiencia orgánica combinada y tratamiento de enfermedades cardiovasculares

- 15 En muchos casos, los sujetos que padecen insuficiencia pulmonar y/o un intercambio gaseoso ineficaz en los pulmones también se ven afectados por la disfunción de otros órganos. Los métodos de la presente invención también son adecuados para tratar dichos sujetos y, por tanto, para ayudar a estos órganos.

En particular, en sujetos que padecen enfermedades cardiovasculares, en particular una función del corazón deteriorada y, por tanto, un flujo sanguíneo deteriorado, el transporte de sangre a los pulmones a menudo es ineficaz. Así, aquellos que padecen una afección cardiovascular de este tipo, como consecuencia de dicha afección cardiovascular, también padecen un deterioro del intercambio gaseoso en los pulmones, es decir, una liberación de dióxido de carbono deteriorada en los pulmones y/o una oxigenación sanguínea deteriorada en los pulmones.

- 25 La presente invención permite tratar no solo la consecuencia (intercambio gaseoso deteriorado en los pulmones), sino también la razón (enfermedad cardiovascular, por ejemplo, función deteriorada del corazón y, por lo tanto, flujo sanguíneo deteriorado). Esto se logra extrayendo sangre de una vena del sujeto a tratar, sometiendo dicha sangre al soporte pulmonar extracorpóreo de acuerdo con la presente invención, y devolviendo la sangre a una arteria del sujeto, y bombeando la sangre a través del primer cámara. Para ello, se prevé una bomba antes de la primera cámara o después de la primera cámara. La bomba mueve la sangre
- 30 a través del circuito extracorpóreo y sustituye así al menos parcialmente la función deteriorada del corazón.

Preferiblemente, un líquido de diálisis "oxigenado" contiene oxígeno disuelto. Más preferiblemente, la cantidad de oxígeno disuelto en un líquido de diálisis "oxigenado" supera la cantidad de oxígeno disuelto en agua en condiciones normales (es decir, a una temperatura de 293,15 K y una presión de 14,696 psi).

Ejemplos

- 35 Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos.

Ejemplo 1: capacidad amortiguadora de soluciones que comprenden uno o más agentes tampón

Se probó experimentalmente la capacidad amortiguadora de varias soluciones acuosas que comprenden uno o más agentes tampón. Estas soluciones acuosas son líquidos ejemplares, cuya capacidad tamponadora corresponde a los líquidos de diálisis (dializados) según la presente invención o a los líquidos de diálisis

40 (dializados) con fines comparativos.

1A: Preparación de líquidos

Para la preparación de ejemplos de líquidos de diálisis según la presente invención y de líquidos de referencia, se usó como base agua pura (calidad de ósmosis) y se añadió albúmina. En particular, se disolvió en agua albúmina (a la concentración indicada a continuación) y/o bicarbonato (a la concentración indicada a continuación, bicarbonato solo con fines comparativos) y/o Tris (a la concentración indicada a continuación, Tris solo con fines comparativos). Posterior o simultáneamente, se ajustó el pH a los valores que se indican a

45

5 continuación. Si es necesario, la adición de albúmina y el ajuste del pH pueden realizarse simultáneamente. En algunos casos, la albúmina se disuelve más rápidamente a los valores de pH deseados o cerca de ellos, como se indica en la siguiente tabla. En cualquier caso, el pH se comprueba dos veces y, si es necesario, se ajusta una vez que se han disuelto todos los agentes tampón. El ajuste del pH se realiza normalmente mediante la adición de concentrado ácido (HCl acuoso) y/o mediante la adición de un concentrado básico (NaOH acuoso).

Con fines comparativos, se prepararon soluciones a las que no se añadió ningún agente tampón (albúmina, carbonato/bicarbonato, Tris). El pH de estas soluciones se ajustó a 7,45 y 9, respectivamente, como se indica en la Tabla siguiente.

10 Para una comparación adicional, se prepararon dos ejemplos de líquidos que contenían acetato, que además contenían bicarbonato de sodio, dentro del intervalo descrito en la técnica anterior. Para más información, véase la tabla a continuación.

Además, se prepararon cuatro ejemplos de líquidos que contenían exclusivamente Tris con fines comparativos. Para ello se prepararon dos soluciones de Tris (Tris(hidroximetil)aminometano):

- 15
- Tris 38 mmol/l: pH inicial después de la disolución: pH 10,45.
 - Tris 20 mmol/l: pH inicial después de la disolución: pH 10,14.

Se añadió HCl (0,1M o 0,2M) hasta que se alcanzó el valor de pH indicado en la siguiente tabla (pH 7,45 o pH 9,0, respectivamente), como se indica en la siguiente tabla. Así, se prepararon líquidos de ejemplo que contenían Tris.

20 Cuando se prepararon los líquidos de ejemplo, no se añadió carbonato (por ejemplo, carbonato de sodio). Sin embargo, se entiende que el carbonato y el bicarbonato están presentes en equilibrio dinámico, en función del pH. Por tanto, cualquier líquido de ejemplo elaborado mediante la adición de una cierta cantidad de bicarbonato (por ejemplo 20 mmol/l) y el ajuste a un determinado pH (por ejemplo pH 9) comprenderá una concentración combinada de bicarbonato y carbonato (por ejemplo, en ese caso, 20 mmol/l).

En detalle, se prepararon los siguientes líquidos de ejemplo:

25

Tabla 1

	Agente tampón	pH	Comentario (en su caso)
1	Sin agente tampón	pH 7,45	Líquido diálisis comparativo
2	Sin agente tampón	pH 9,0	Líquido diálisis comparativo
3	20 g/l albúmina	pH 7,45	Líquido diálisis con albúmina
4	20 g/l albúmina	pH 9	Líquido diálisis con albúmina
5	20 mmol/l bicarbonato sódico (sosa)	pH 7,45	Líquido diálisis comparativo
6	20 mmol/l bicarbonato sódico (sosa)	pH 9	Líquido diálisis comparativo
7	20 mmol/l bicarbonato sódico (sosa)+20 g/l albúmina	pH 7,45	Líquido diálisis con albúmina
8	20 mmol/l bicarbonato sódico (sosa)+20 g/l albúmina	pH 9	Líquido diálisis con albúmina
9	38 mmol/l bicarbonato sódico (sosa)+4 mmol/l ácido acético	pH 7,6	Líquido diálisis comparativo del estado de la técnica
10	20 mmol/l bicarbonato sódico+4 mmol/l ácido acético	pH 7,25	Líquido diálisis comparativo del estado de la técnica
11	20 mmol/l Tris	pH 7,45	Solución Tris sola (líquido diálisis comparativo)
12	20 mmol/l Tris	pH 9	Solución Tris sola (líquido diálisis comparativo)
13	38 mmol/l Tris	pH 7,45	Solución Tris sola (líquido diálisis comparativo)
14	38 mmol/l Tris	pH 9	Solución Tris sola (líquido diálisis comparativo)

En la figura 1, todos estos líquidos se denominan "dializado". Se indican los respectivos agentes tampón y el pH.

Como referencia (estándar interno), se determinó la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo ("plasma"). Para ese propósito, se analizó sangre de cerdo de la siguiente manera. En primer lugar, se determinó la concentración de bicarbonato y el pH y se encontró que la concentración media de bicarbonato era de 24,2 mmol/l y el pH de 7,45. En segundo lugar, dicha sangre se sometió a centrifugación para obtener un sobrenadante libre de células. El sobrenadante libre de células se denominó plasma.

En la Figura 1, se denomina "plasma sanguíneo".

1B: Determinación de la capacidad amortiguadora

Se probó experimentalmente la capacidad amortiguadora de iones H^+ de todos los líquidos descritos en la sección 1A (líquidos según la Tabla 1 de la sección 1A; plasma como se describe en la sección 1A). Para ello, todos los líquidos (líquidos de ejemplo de referencia y líquidos de ejemplo según la presente invención, y plasma sanguíneo) se sometieron a valoración con HCl. En particular, se añadió HCl 0,1M, se controló continuamente el pH, se agitaron las soluciones para asegurar la mezcla y se terminó la titulación cuando el pH alcanzó un valor final de pH de 6,5. En otras palabras, la titulación se detuvo cuando el pH alcanzó un valor de 6,5. Basándose en la cantidad de HCl añadida hasta que se alcanzó un pH de 6,5, se calculó la capacidad tamponadora (ion H^+ en mmol/l).

En la Figura 1 se muestra la capacidad amortiguadora determinada por este ensayo.

Se determinó que la capacidad amortiguadora del plasma sanguíneo era de 12,00 mmol/l de iones H^+ .

Los líquidos ilustrativos mostrados en la Tabla 1 como N° 3 a 8 se caractericen por una capacidad de amortiguación (en mmol/l) superior a la capacidad de amortiguación del plasma sanguíneo, según lo determinado por este ensayo.

Así, el líquido de diálisis según la presente invención proporciona una excelente capacidad de amortiguación, particularmente en realizaciones en las que el líquido de diálisis de la invención tiene un pH superior al pH de la sangre humana normal.

Ejemplo 2: Concentraciones de calcio

Se usó líquido de diálisis que contenía calcio (iones Ca^{2+}) y se alteró el pH del líquido de diálisis de pH 7,45 a pH 9 (ver Figura 3). El líquido de diálisis estaba en contacto con la sangre a través de una membrana semipermeable. Se determinó la concentración de calcio en sangre. Como puede deducirse de la Figura 3, incluso para una concentración de calcio superior a 1,70 mmol/l en el líquido de diálisis, la concentración de iones calcio en la sangre permanece dentro del rango deseado de 1,00 - 1,70 mmol/l. Esto demuestra que la concentración de iones calcio en el líquido de diálisis según la presente invención está adecuadamente en un rango por encima de 1,70 mmol/l.

Ejemplo 3: Oxigenación de la sangre

Se bombearon continuamente cinco litros de sangre de cerdo heparinizada a través de un circuito de sangre extracorpóreo modelo (dispositivo de diálisis Hepa Wash LK2001) a un caudal de sangre de 200 ml/min. Esquemáticamente, la sangre pasó a través de la primera cámara (representada por el número 1 en la Figura 2A). La sangre estaba en contacto con un líquido de diálisis sobre una membrana semipermeable.

La sangre fue reciclada. Sin embargo, para imitar la sangre desoxigenada de un paciente que necesita soporte pulmonar y para mantener constante la saturación de oxígeno de la hemoglobina de la sangre que ingresa a la primera cámara, la sangre se desoxigenó continuamente. Esto aseguró que la sangre que ingresaba a la primera cámara tuviera una saturación de oxígeno (O_2Hb pre) de aproximadamente 60 a 70% (ver Figura 4).

El líquido de diálisis tenía un pH de 7,45. El caudal del líquido de diálisis se fijó en 1.000 ml/min. Esquemáticamente, el líquido de diálisis pasó a través de la segunda cámara (representada por el número 2 en la Figura 2A). El líquido de diálisis que ingresa a la segunda cámara estaba compuesto como sigue:

Na ⁺	138,00	mmol/l
K ⁺	4,00	mmol/l
Ca ²⁺	2,50	mmol/l
Mg ²⁺	0,50	mmol/l
Cl ⁻	110,00	mmol/l
HCO ₃ ⁻	20,00	mmol/l
Glucosa	1,00	g/l
Albúmina	20,00	g/l

- 5 Para la oxigenación, se introdujo constantemente agua de ósmosis enriquecida con oxígeno en el líquido de diálisis antes de que el líquido de diálisis entrara en la segunda cámara (en una posición representada esquemáticamente por el número 12 en la Figura 2A). La concentración de oxígeno y la tasa de entrada se ajustaron para lograr una saturación de oxihemoglobina objetivo de alrededor del 99%. El enriquecimiento en oxígeno del agua de ósmosis se puede lograr mediante cualquiera de los métodos aquí descritos. En un caso particular, el enriquecimiento en oxígeno del agua de ósmosis se logró exponiendo al oxígeno a una presión elevada, seguido de la liberación del agua de ósmosis así enriquecida a través de capilares en el líquido de diálisis en una posición representada esquemáticamente por el n° 12 en la Figura 2A.

- 10 La Fig. 4 muestra el éxito de este experimento:

Se midió la saturación de oxígeno de la hemoglobina (en %) (indicada como O₂Hb [%] en la figura 4).

O₂Hb pre: saturación de oxígeno de la hemoglobina, medida antes de la entrada de la sangre en la primera cámara.

- 15 O₂Hb post: saturación de oxígeno de la hemoglobina, medida después de la salida de la sangre de la primera cámara.

Este ejemplo muestra que el líquido de diálisis para su uso en el método de la presente invención permite una oxigenación de la sangre muy eficaz y continua. Como se muestra en la Figura 4, la saturación de oxígeno de la hemoglobina en la sangre que salía de la primera cámara estaba constantemente por encima del 95%, típicamente alrededor del 99%.

REIVINDICACIONES

1. Líquido de diálisis para su uso en un método de tratamiento de un sujeto humano o animal mediante terapia, donde el líquido de diálisis tiene un pH en el intervalo de pH 6,8 a pH 11; y donde el líquido de diálisis comprende albúmina, preferiblemente de 10 a 60 g/l de albúmina; y donde dicho uso comprende los pasos de:
 - (i) extraer sangre de una vena o arteria de dicho sujeto;
 - (ii) someter la sangre a un proceso para oxigenar la sangre, que comprende las etapas de
 - (a) introducir oxígeno en la sangre y/o en el líquido de diálisis, generando así sangre enriquecida en oxígeno y/o líquido de diálisis enriquecido en oxígeno; y
 - (b) poner en contacto dicha sangre con dicho líquido de diálisis a través de una membrana semipermeable; y
 - (iii) reintroducir la sangre en una arteria o vena de dicho sujeto;

donde el oxígeno introducido en la sangre y/o en el líquido de diálisis se introduce mediante oxígeno líquido o un líquido y/o sólido enriquecido en oxígeno.
2. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 1, donde el paso (ii)(b) abarca dicha sangre que fluye a través de una primera cámara, entrando, atravesando y saliendo así de la primera cámara, y dicho líquido de diálisis que fluye a través de una segunda cámara, entrando, atravesando y saliendo así de la segunda cámara, estando la primera y la segunda cámara separadas entre sí por dicha membrana semipermeable.
3. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 2, donde la primera cámara, la membrana semipermeable y la segunda cámara están compuestas por un dispositivo, que es una unidad de diálisis o un dializador.
4. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 3, donde al menos una sustancia no deseada, seleccionada del grupo consistente en dióxido de carbono (CO_2), catión de hidrógeno (H^+) y bicarbonato (HCO_3^-), se elimina de dicha sangre que reside en el dializador o unidad dializadora.
5. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 4, donde el pH y la composición del líquido de diálisis se eligen según la cantidad de oxígeno a añadir a la sangre y/o se eligen según la cantidad de sustancia no deseada a eliminar de la sangre.
6. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, donde el líquido de diálisis que sale de la segunda cámara se somete al menos a un paso de tratamiento y posteriormente vuelve a entrar, es decir, se recicla a la segunda cámara; preferiblemente donde dicho al menos un paso de tratamiento se selecciona de la exposición a un (i) adsorbente y/o (ii) contacto con una membrana, preferiblemente una membrana semipermeable, preferiblemente para la eliminación de dióxido de carbono, y/o (iii) exposición a pH ácido y/o exposición a pH básico.
7. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 6, donde dicho paso de tratamiento incluye la acidificación del líquido de diálisis a pH ácido para la formación de dióxido de carbono y, opcionalmente, la eliminación de dióxido de carbono.
8. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende una etapa de medir al menos un parámetro sanguíneo y/o del líquido de diálisis, siendo seleccionado el parámetro entre uno o más de pH, dióxido de carbono, presión parcial, concentración de bicarbonato (HCO_3^-), capacidad amortiguadora, concentración o saturación de desoxihemoglobina (HHb) y saturación de oxihemoglobina (O_2Hb).
9. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el sujeto se selecciona de un sujeto que padece insuficiencia pulmonar, un sujeto que padece acidosis respiratoria, un

sujeto que padece acidosis metabólica, un sujeto que padece insuficiencia renal, un sujeto que padece una enfermedad cardiovascular o un sujeto que padece combinaciones de dos o más de éstas.

10. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el líquido de diálisis está oxigenado.
- 5 11. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 10, en el tratamiento y/o en la prevención de una enfermedad seleccionada de insuficiencia pulmonar, acidosis respiratoria, acidosis metabólica, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular o cualquier combinación de las mismas.
12. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el líquido de diálisis se oxigena mediante un proceso que comprende una etapa de
- 10 (i) introducir oxígeno en el líquido de diálisis, donde el oxígeno introducido en el líquido de diálisis se introduce por medio de oxígeno líquido o un líquido y/o sólido enriquecido en oxígeno, generando así un líquido de diálisis enriquecido con oxígeno.
13. Líquido de diálisis para uso según la reivindicación 12, donde el oxígeno se introduce en dicho líquido de diálisis mediante uno o más de los siguientes:
- 15 (a) infusión de un líquido enriquecido con oxígeno (preferiblemente saturado de oxígeno o sobresaturado de oxígeno);
- (b) infusión de oxígeno líquido;
- (c) introducción de sólidos que contienen oxígeno, por ejemplo xerogeles y liogeles o un líquido congelado enriquecido con oxígeno; y
- 20 (d) transporte convectivo de líquido enriquecido con oxígeno.
14. Líquido de diálisis para su uso según la reivindicación 12 ó 13, donde dicho líquido de diálisis comprende, además de albúmina, uno o más agentes tampón, que se caracterizan por al menos un valor pKa en el intervalo de 7,0 a 11,0, y donde dicho uno o más agentes tampón se seleccionan preferentemente del grupo consistente en: Tris(hidroximetil)aminometano (Tris, THAM) y carbonato/bicarbonato, más preferentemente
- 25 el líquido de diálisis comprende de 10 a 40 mmol/l de carbonato/bicarbonato como cantidad total de concentración de carbonato y bicarbonato y/o de 5 a 20 mmol/l de Tris.
15. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 - 14, donde dicho líquido de diálisis tiene una capacidad de amortiguación de 12 mmol/l o más para los iones H⁺.
16. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 - 15, donde dicho líquido de
- 30 diálisis se caracteriza por un pH el rango de pH 8,0 a pH 9,0.
17. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 - 16, donde dicho líquido de diálisis comprende 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG).
18. Líquido de diálisis para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 12 - 17, donde el líquido de diálisis comprende más de 1,7 mmol/l de iones calcio (Ca²⁺), preferiblemente de 2 a 4 mmol/l de iones calcio (Ca²⁺),
- 35 más preferiblemente de 2,4 a 2,6 mmol/l de iones calcio.

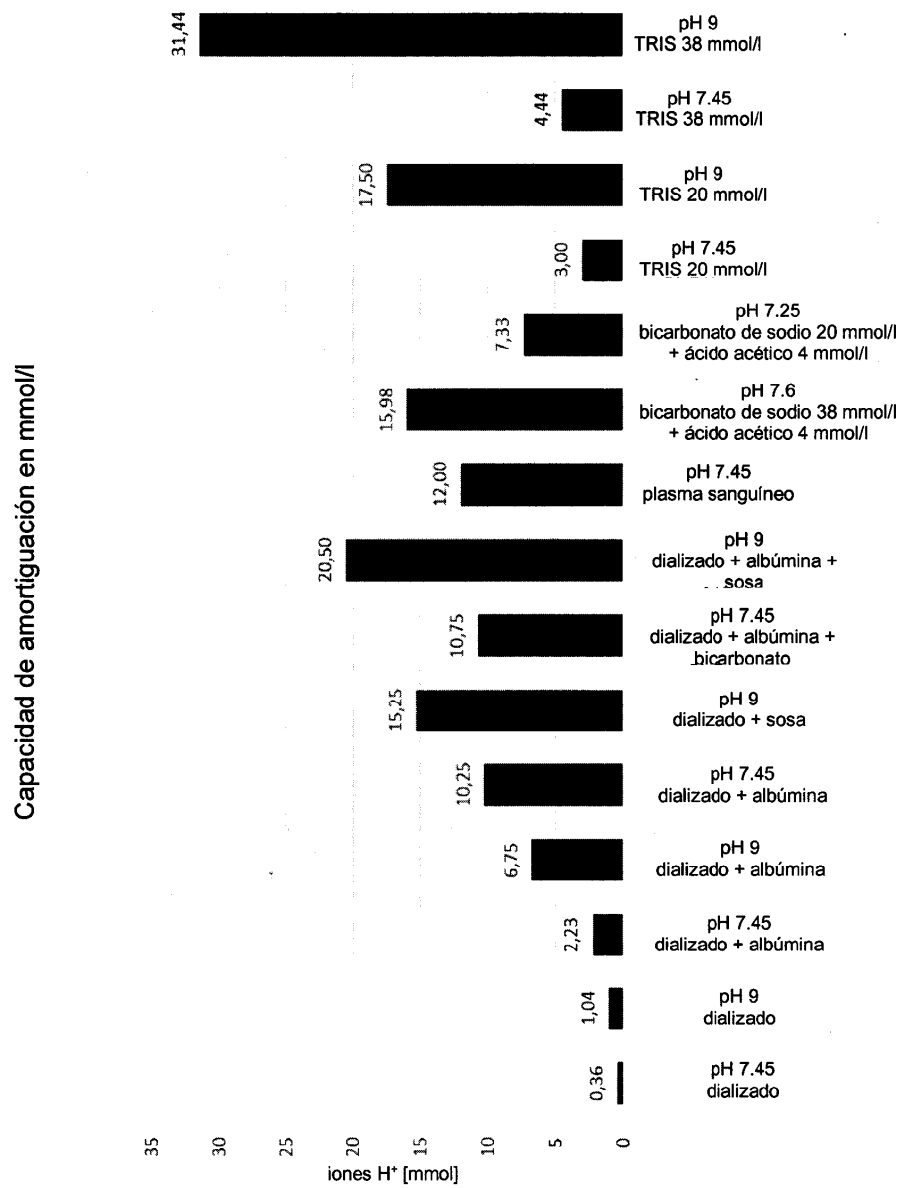
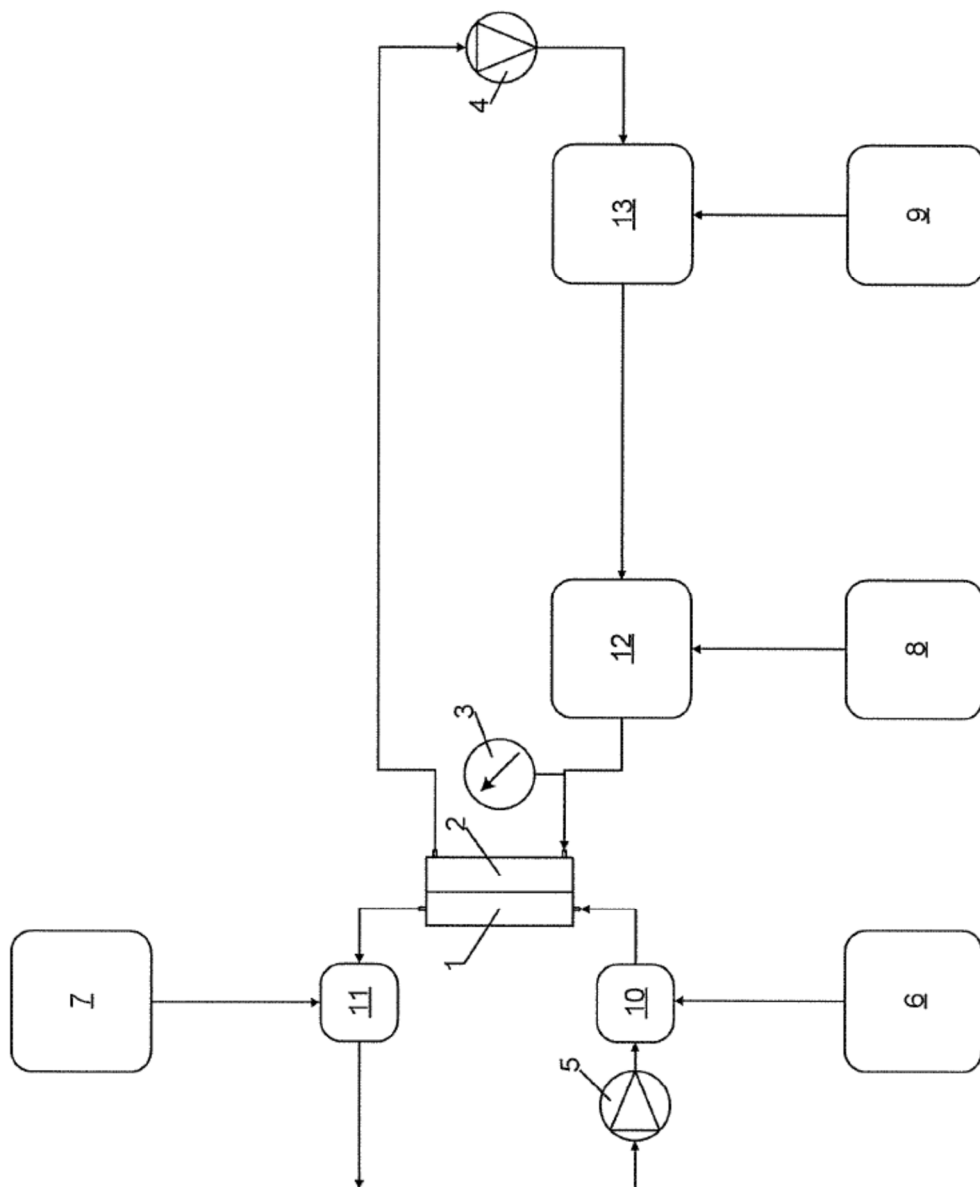


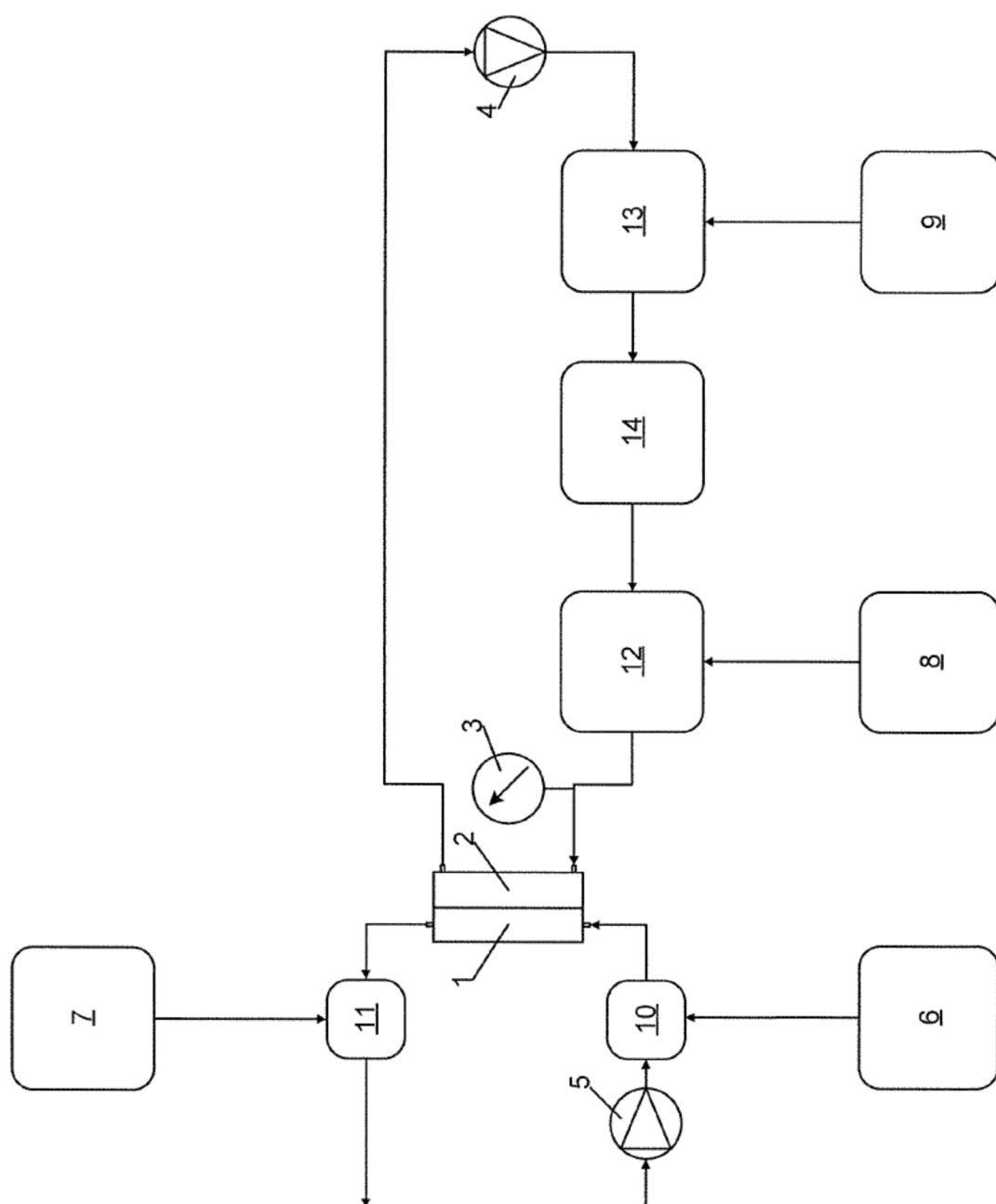
Fig. 1

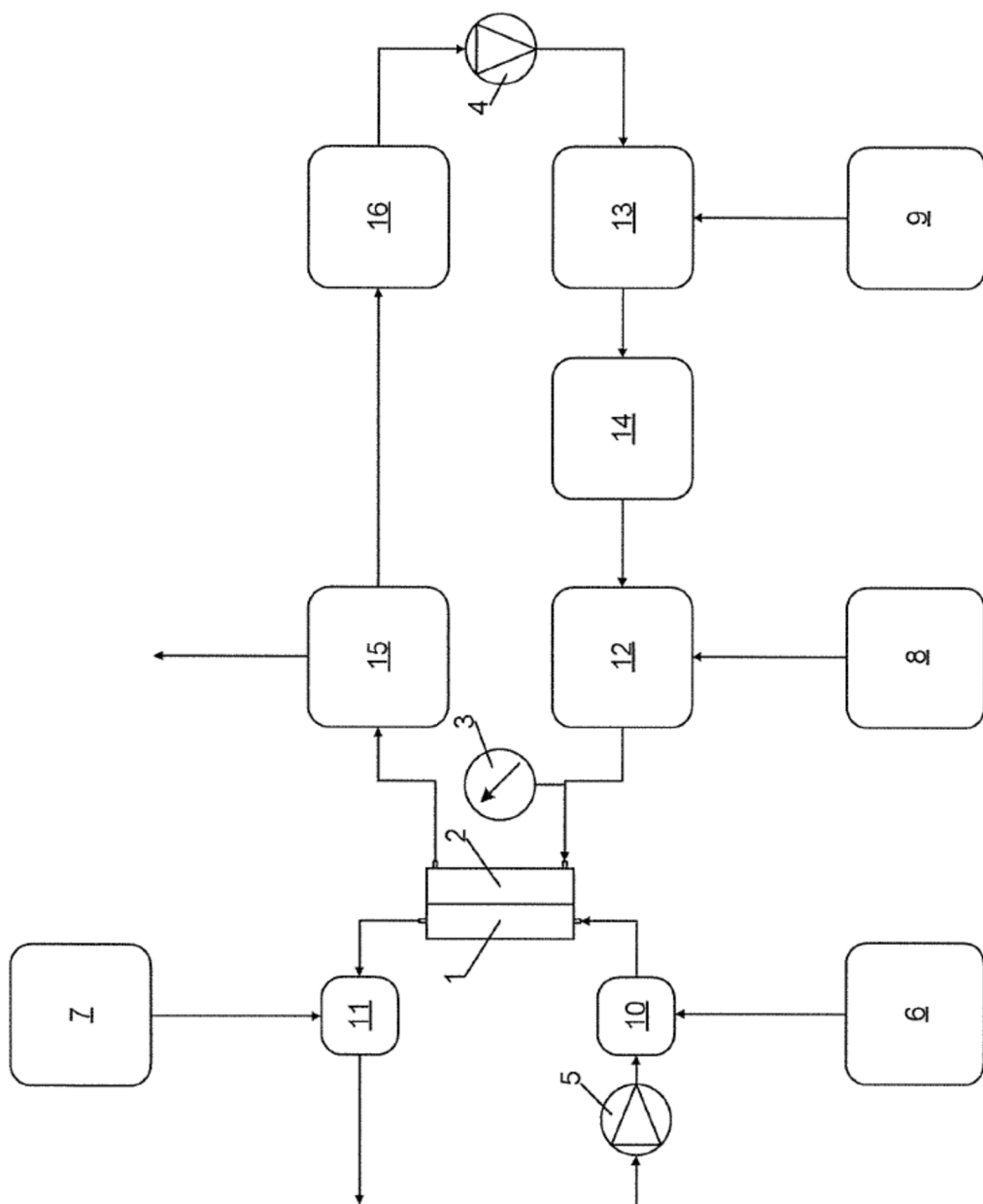
Fig. 2

2A:



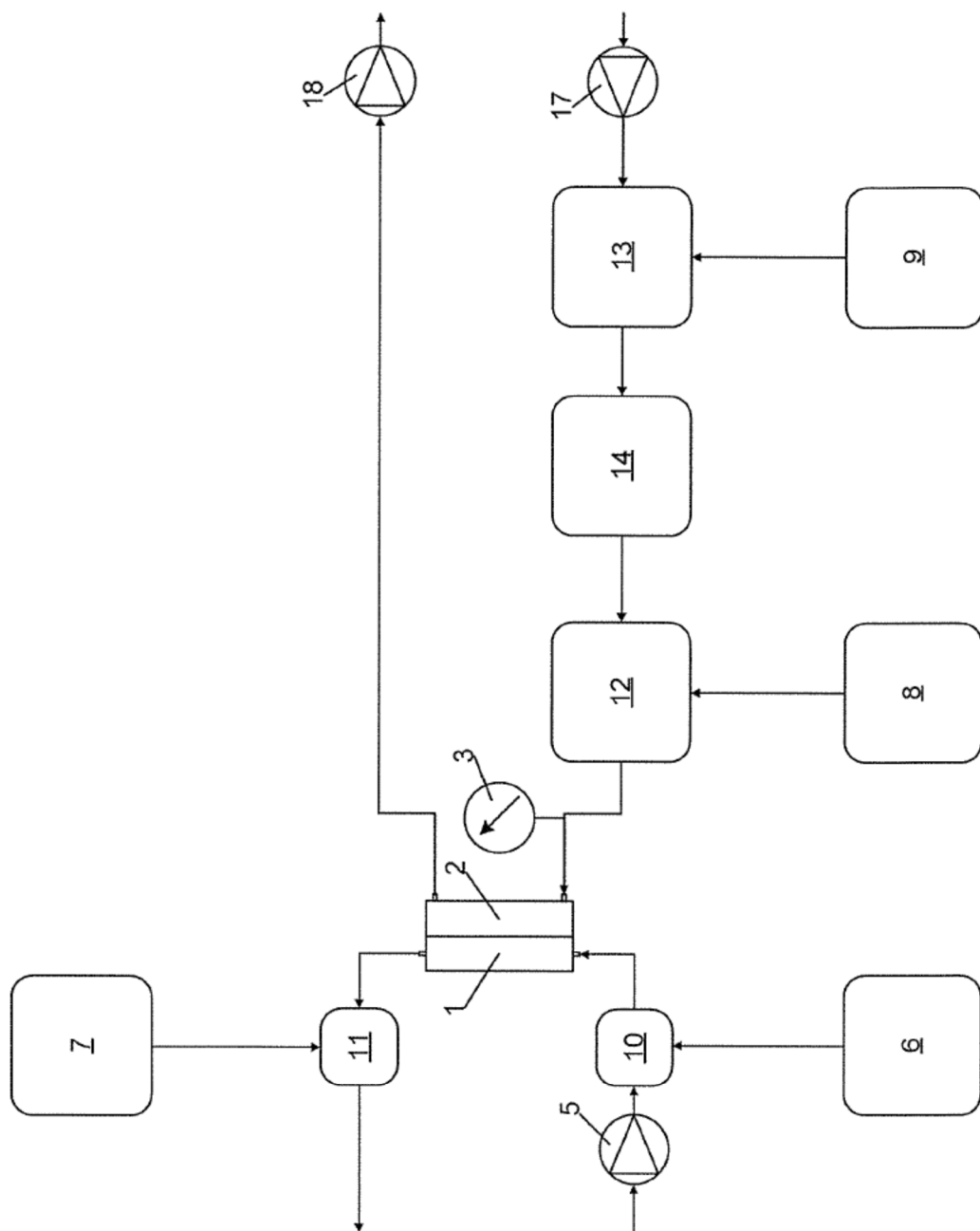
2B:





2C:

2D:



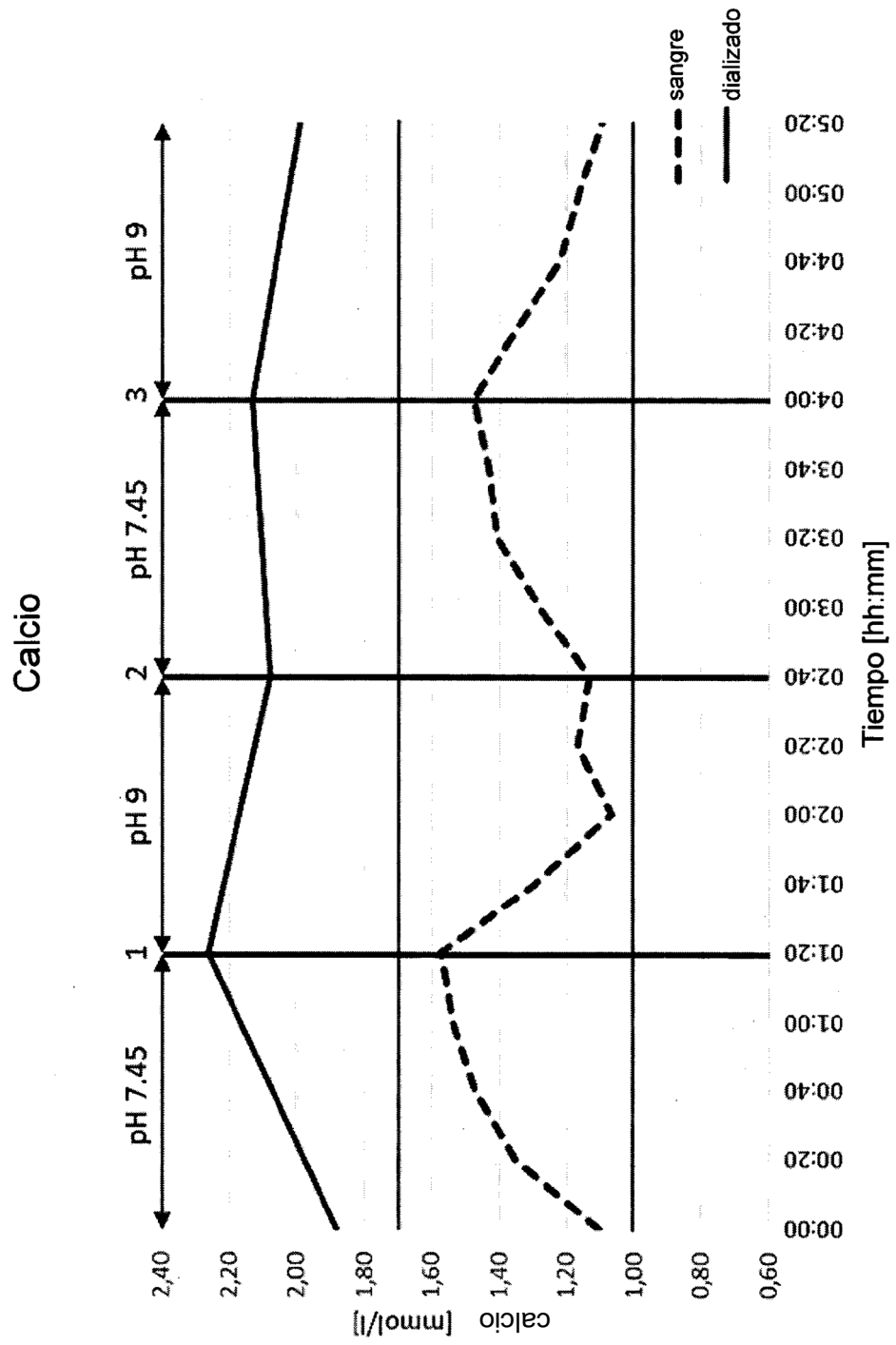


Fig. 3

Fig. 4

