

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 380**

51 Int. Cl.:

A61M 1/14 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2013 E 13194082 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2735320**

54 Título: **Método y aparato de gestión de glucosa y diálisis**

30 Prioridad:

26.11.2012 US 201213685320

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

23.03.2017

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

72 Inventor/es:

PETISCE, JAMES R. y
METTERS, ANDREW

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 606 380 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

Método y aparato de gestión de glucosa y diálisis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un método y aparato de gestión de glucosa y diálisis para supervisar la concentración de glucosa en sangre del paciente durante la diálisis. En particular, la invención se refiere a un método y aparato de gestión de glucosa para supervisar la concentración de glucosa en sangre durante hemodiálisis y para incrementar o reducir la concentración de glucosa en sangre según sea necesario antes de retornar la sangre filtrada al paciente.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes es un problema creciente actualmente que puede conducir a numerosos desórdenes. Enfermedad renal y fallo renal son algunas de las consecuencias más graves de la diabetes, que no es controlada adecuadamente.

15 Los pacientes que han experimentado fallo renal requisen alguna forma de diálisis que se realiza varias veces a la semana. La hemodiálisis es una forma común de diálisis que retira la sangre del paciente y pasa la sangre a través de uno o más filtros de diálisis antes de retornar la sangre al paciente. Durante la diálisis, que puede durar varias horas, el paciente puede experimentar una bajada del nivel de glucosa en sangre. El paciente experimenta a menudo una pérdida de apetito después de la diálisis, de manera que el paciente no come inmediatamente después de la terminación del tratamiento de diálisis. Esto puede dar como resultado una bajada del nivel de glucosa en sangre en el paciente. Los pacientes comen a veces antes de comenzar el tratamiento de diálisis por que pueden experimentar una pérdida de apetito después del tratamiento. Esto puede dar como resultado picos en el nivel de glucosa en sangre al comienzo del tratamiento de diálisis.

20 Los niveles de glucosa son supervisados típicamente a intervalos periódicos por el paciente para determinar cuándo puede ser necesaria una inyección de insulina o para determinar cómo el usuario está respondiendo a las inyecciones anteriores. El paciente supervisa los niveles de glucosa en sangre abriendo una porción del cuerpo con una lanceta para toma una muestra de sangre. La muestra de sangre es colocada sobre una tira de ensayo que contiene reactivos enzimáticos apropiados para medir niveles de glucosa en sangre, que es analizada posteriormente por un monitor de glucosa en sangre. Se conocen varios dispositivos que son capaces de supervisar niveles de glucosa en sangre para asistir a un diabético en el tratamiento adecuado. Ejemplos de tales dispositivos se describen en la patente U. S. No. 8.224.663 a nombre de Gordon, en la patente U.S. No. 5.279.294 a nombre de Anderson y col. y en la patente U.S. No. 6.192.891 a nombre de Gravel y col.

30 También han sido desarrollados biosensores para medir y supervisar niveles de glucosa en sangre. Estos dispositivos utilizan típicamente una proteína que liga glucosa, que es capaz de capturar glucosa y producir una señal detectable para medir el nivel de glucosa en sangre en el paciente. Ejemplos de proteínas que ligan glucosa utilizadas en biosensores se describen en la patente U.S. No. 7.629.172 a nombre de Alarcón y la patente U.S. No. 7.064.103 a nombre de Pitner y col.

35 El documento US 2010/0298751 describe un aparato de diálisis, en el que se mide la concentración de glucosa en la sangre que fluye extracorporalmente del paciente. En respuesta al valor medido, se añade insulina o glucosa a la sangre, o se cambia la concentración de glucosa del dializado.

40 Aunque los dispositivos anteriores han sido adecuados para sus finalidades pretendidas, existe una necesidad continua en la industria de un sistema que sea capaz de supervisar y ajustar niveles de glucosa en sangre en un paciente en tiempos en los que el paciente no es capaz de tomar la muestra por lo métodos de punción del dedo, que se utilizan comúnmente hoy en día.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un aparato de tratamiento de la sangre de acuerdo con las reivindicaciones anexas.

45 La invención se refiere a un método de diálisis para tratar un paciente y supervisar la concentración de glucosa en sangre durante la diálisis. La invención se refiere también a un método y aparato de hemodiálisis para ajustar la concentración de glucosa en sangre durante el proceso de diálisis antes de retornar la sangre filtrada y tratada al paciente.

50 La invención se refiere particularmente a un método y aparato de gestión de glucosa para uso durante diálisis o durante otros procedimientos, en los que se retira sangre de un paciente, se trata y se retorna al paciente, tal como oxigenación durante la cirugía. De acuerdo con ello, un objeto de la invención es proporcionar un método y aparato que son capaces de realizar diálisis para un paciente, supervisando al mismo tiempo el nivel de glucosa en sangre del paciente a intervalos de tiempo predeterminados o continuamente, y ajustando el nivel de glucosa en sangre del paciente a un rango predeterminado.

5 Otra característica de la invención es proporcionar un método y aparato que son capaces de incrementar o reducir una concentración de glucosa en sangre del paciente durante la hemodiálisis antes de retornar la sangre tratada al paciente. Otra característica de la invención es proporcionar un método y aparato para remover glucosa de la sangre de un paciente para reducir la concentración de glucosa en sangre hasta dentro de un rango predeterminado utilizando una proteína que liga glucosa.

10 Otro aspecto de la invención es proporcionar un aparato de diálisis con una unidad de supervisión de glucosa que puede supervisar concentraciones de glucosa en sangre continuamente o a intervalos o ciclos predeterminados. La unidad de supervisión de glucosa puede estar programada para dirigir la sangre del paciente después del tratamiento de diálisis y filtrado hasta un dispositivo para incrementar la concentración de glucosa en sangre antes de retornar la sangre al paciente, hasta un dispositivo para reducir el nivel de glucosa en sangre antes de retornar la sangre al paciente, o para retornar la sangre al paciente sin más tratamiento, sobre la base del nivel de glucosa en sangre medido.

15 Otra característica de la invención es proporcionar un aparato de diálisis que tiene un dispositivo de supervisión de glucosa que produce una señal visual o audible a un técnico cuando el nivel de glucosa en sangre cae fuera de un rango predeterminado. El técnico puede dirigir entonces el flujo de sangre hasta un dispositivo para incrementar o reducir la concentración de glucosa antes de retornar la sangre al paciente.

20 Otra característica de la invención es proporcionar un dispositivo para reducir la concentración de glucosa en sangre, en el que el dispositivo incluye una proteína que liga glucosa, un ácido borónico, éster borónico o mezcla de ellos fijados a un soporte. El dispositivo puede ser un cartucho que puede estar conectado a la trayectoria de flujo de un aparato de diálisis. El cartucho puede estar conectado a un lado de entrada o lado de salida del dializador.

25 Otra característica de la invención es proporcionar un dispositivo para incrementar la concentración de glucosa en sangre después de la diálisis y antes de retornar la sangre al paciente. El dispositivo puede incluir un suministro para introducir dextrosa o glucosa en la sangre, introducir un agente farmacéutico para introducir producción de glucosa en el paciente, o una proteína que liga glucosa sobre un soporte en una solución de glucosa que tiene una concentración para introducir la glucosa en la sangre.

30 Las características de la invención se obtienen por un proceso para tratar un paciente, en el que el proceso incluye la etapa de retirar sangre desde el paciente y pasar la sangre a través de un dispositivo para tratar la sangre y luego medir el nivel de glucosa en sangre. La sangre es dirigida entonces a una unidad de eliminación de glucosa cuando el nivel de glucosa medido está por encima de un nivel umbral y para retirar glucosa de la sangre, y producir un nivel reducido de glucosa en sangre. La sangre puede ser dirigida también a una unidad de incremento de la glucosa cuando la glucosa medida está por debajo de un valor umbral para incrementar el nivel de glucosa en sangre. La sangre tratada es retornada entonces al paciente. El proceso de la invención se puede utilizar en un proceso de diálisis, en el que la sangre pasa a través de un dializador para tratar la sangre eliminando residuos de la sangre.

35 Los varios aspectos de la invención se obtienen básicamente proporcionando un proceso de hemodiálisis para tratar un paciente tal como un paciente de diálisis. El proceso comprende remover sangre del paciente, pasar la sangre a través de un dispositivo de tratamiento, tal como un dializador para tratar y filtrar la sangre y medir el nivel de glucosa de la sangre removida desde el paciente. La sangre es dirigida a una unidad de eliminación de glucosa que contiene una proteína que liga glucosa, ácido borónico, éster borónico o mezcla de ellos cuando el nivel de glucosa medido está por encima de un nivel umbral y se elimina glucosa de la sangre. Se produce sangre de un nivel reducido de glucosa y la sangre de nivel reducido de glucosa es retornada al paciente.

40 Las características de la invención se obtienen, además, proporcionando un proceso de diálisis que comprende introducir un fluido de diálisis en un paciente y remover sangre desde el paciente hasta un dializador para eliminar residuos de la sangre. Los niveles de glucosa en la sangre son supervisados y se detectan niveles de glucosa por encima de un umbral predeterminado. La sangre es dirigida hasta un eliminador de glucosa cuando el nivel de glucosa en sangre está por encima del nivel umbral. La glucosa es retirada de la sangre o conducida a una unidad para incrementar un nivel de glucosa en sangre cuando el nivel de glucosa en sangre está por debajo de un nivel umbral predeterminado, y la sangre es retornada después al paciente.

45 Las características de la invención se obtienen también proporcionando un aparato que comprende una primera línea de suministro para retirar sangre desde un paciente. En una forma de realización, una unidad de dializador está acoplada a la primera línea de suministro para recibir la sangre desde el paciente, y para tratar la sangre eliminando residuos de la sangre. Una unidad de supervisión de glucosa recibe la sangre para medir un nivel de glucosa en la sangre, detectar un nivel de glucosa en la sangre por encima de un nivel umbral, y detectar un nivel de glucosa en la sangre por debajo de un nivel umbral. Una unidad eliminadora de glucosa que tiene una proteína que liga glucosa, ácido borónico, éster borónico o mezcla de ellos está adaptada para recibir la sangre y eliminar una cantidad predeterminada de glucosa desde la sangre cuando el nivel de glucosa está por encima del nivel umbral. Una segunda línea de suministro retorna la sangre tratada hasta el paciente.

50 Las características de la invención se obtienen también proporcionando un aparato para eliminar glucosa de la sangre de un paciente, que comprenden de un tubo que tiene una superficie interior con el eliminador de glucosa ligado

covalentemente a ella para eliminar una cantidad predeterminada de glucosa desde la sangre.

En particular, la presente invención se refiere a los siguientes objetos:

1. Un proceso para tratar un paciente, comprendiendo el proceso:

retirar sangre del paciente y pasar la sangre a través de un dispositivo de tratamiento para tratar la sangre;

5 medir el nivel de glucosa de la sangre;

dirigir la sangre hasta una unidad de eliminación de glucosa cuando el nivel de glucosa medido está por encima de un nivel umbral y eliminar glucosa de la sangre, y producir una sangre de nivel reducido de glucosa, o dirigir la sangre hasta una unidad de incremento de la glucosa cuando la glucosa medida está por debajo de un nivel umbral e incrementar el nivel de glucosa en sangre; y

10 retornar la sangre tratada resultante a dicho paciente.

2. El proceso del punto 1, en el que dicho proceso para tratar el paciente es un proceso de diálisis e incluye la etapa de pasar la sangre a través de un dializador para tratar la sangre para eliminar residuos de la sangre.

3. El proceso del punto 1 o 2, en el que dicha unidad de eliminación de glucosa está posicionada en una línea entre el dializador y el paciente.

15 4. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1, 2 ó 3, en el que dicho método comprende, además, pasar dicha sangre a través de dicha unidad de eliminación de glucosa antes de pasar a través de dicho dializador.

5. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 4, en el que dicha unidad de eliminación de glucosa incluye un eliminador de glucosa seleccionado del grupo que consta de proteína que liga glucosa, un ácido borónico y un éster borónico y mezclas de ellos sobre un soporte y donde el eliminador de glucosa tiene una constante de enlace de glucosa K_d predeterminada.

20 6. El proceso del punto 5, en el que dicho ácido borónico está seleccionado del grupo que consta de ácido fenil borónico, ácido nafil borónico y ácido antraceniil borónico.

7. El proceso del punto 5, en el que dicho soporte comprende una membrana porosa.

25 8. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7, en el que dicha unidad de eliminación comprende una longitud de entubado flexible que tiene una superficie interior con la proteína que liga glucosa ligada a ella.

9. El proceso del punto 8, en el que dicha proteína que liga glucosa es ácido borónico o éster borónico ligado covalentemente a la superficie interior de dicho entubado.

30 10. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 9, que comprende, además, introducir glucosa o D50 en la sangre en la unidad de incremento de la glucosa para incrementar el nivel de glucosa en sangre hasta un rango predeterminado.

11. El proceso de uno cualquiera de los puntos 1 a 10, que comprende, además, introducir glucagona en la sangre en la unidad de incremento de la glucosa para estimular la producción de glucosa en el paciente.

12. Un proceso de diálisis, que comprende:

retirar sangre desde un paciente hasta un dializador para eliminar residuos de la sangre;

35 supervisar niveles de glucosa en la sangre y detectar niveles de glucosas por encima de un umbral predeterminado y/o por debajo de un umbral predeterminado;

40 dirigir la sangre hacia uno de los eliminadores de glucosa cuando el nivel de glucosa de la sangre está por encima de dicho nivel umbral y retirar la glucosa de dicha sangre, o hacia una unidad de incremento de la glucosa para incrementar un nivel de glucosa en sangre cuando el nivel de glucosa en sangre está por debajo de dicho nivel umbral predeterminado e incrementar el nivel de glucosa en sangre; y

después retornar dicha sangre a dicho paciente.

13. El proceso del punto 12, que comprende, además, pasar la sangre a través del eliminador de glucosa antes de pasar a través del dializador.

45 14. El proceso del punto 12, que comprende, además, pasar la sangre a través del eliminador de glucosa después de pasar a través del dializador.

15.- El proceso de uno cualquiera de los puntos 12 a 14, en el que dicho eliminador de glucosa comprende un

ES 2 606 380 T3

cartucho conectado al dializador y donde dicho eliminador de glucosa está seleccionado del grupo que consta de proteínas que ligan glucosa, ácidos borónicos, ésteres borónicos y mezclas de ellos fijados en un soporte.

16. El proceso del punto 15, en el que dicho eliminador de glucosa es una proteína que liga glucosa que tiene una constante de enlace de glucosa K_d predeterminada.
- 5 17. El proceso de uno cualquiera de los puntos 12 a 16, en el que dicho eliminador de glucosa comprende un conducto que tiene una pared interior con proteína que liga glucosa, ácido borónico o éster borónico ligados covalentemente a ella y dicho proceso comprende además, pasar dicha sangre a través de dicho conducto antes de retornar dicha sangre hasta dicho paciente.
- 10 18. El proceso de uno cualquiera de los puntos 12 a 17, que comprende, además, introducir glucosa o D50 hasta la sangre en la unidad de incremento de la glucosa cuando el nivel de glucosa en sangre medido está por debajo del nivel umbral predeterminado.
19. El proceso de uno cualquiera de los puntos 12 a 17, que comprende, además, glucagona en la sangre en la unidad de incremento de la glucosa cuando el nivel de glucosa en sangre medido está por debajo del nivel umbral predeterminado para estimular la producción de glucosa en el paciente.
- 15 20. Un aparato de tratamiento de la sangre que comprende:
una primera línea de suministro para retirar sangre desde un paciente;
una unidad de supervisión de glucosa que recibe / configurada para recibir la sangre para medir un nivel de glucosa en la sangre, detectar un nivel de glucosa en la sangre por encima de un nivel umbral y detectar un nivel de glucosa en la sangre por debajo de un nivel umbral;
- 20 una unidad de eliminación de glucosa que tiene un eliminador de glucosa seleccionado del grupo que consta de proteínas que ligan glucosa, ácidos borónicos, ésteres borónicos y mezclas de ellos, estando adaptado dicho eliminador de glucosa para recibir la sangre y retirar una cantidad predeterminada de glucosa desde la sangre cuando el nivel de glucosa está por encima de dicho nivel umbral; y
- 25 una segunda línea de suministro para retornar sangre tratada desde dicha unidad de eliminación de glucosa hasta el paciente.
21. El aparato del punto 20, en el que dicha unidad de eliminación de glucosa comprende un cartucho y está posicionada curso arriba de dicha unidad de dializador.
22. El aparato del punto 20, en el que dicha unidad de eliminación de glucosa comprende un cartucho y está posicionada curso abajo de dicha unidad de dializador.
- 30 23. El aparato de uno cualquiera de los puntos 20, 21 ó 22, que comprende, además, una unidad de control para desviar sangre hasta dicha unidad de eliminación de glucosa cuando el nivel de glucosa detectado en la sangre está por encima del nivel umbral.
24. El aparato de uno cualquiera de los puntos 20 a 23, en el que dicha primera línea de suministro o segunda línea de suministro comprende un tubo que tiene una superficie interior con eliminador de glucosa ligado covalentemente a ella para eliminar una cantidad predeterminada de glucosa desde dicha sangre.
- 35 25. El aparato de uno cualquiera de los puntos 20 a 24, que comprende, además, una unidad de dializador acoplada a dicha primera línea de suministro para recibir la sangre desde el paciente, y para tratar la sangre eliminando residuos desde dicha sangre.
- 40 26. El aparato del punto 25, que comprende, además, una unidad de incremento de la glucosa posicionada curso abajo de dicho dializador para incrementar niveles de glucosa en dicha sangre, y donde dicha unidad de control dirige dicha sangre desde dicho dializador hasta dicho dispositivo cuando el nivel de glucosa en sangre medido está por debajo de un nivel umbral.
27. El aparato del punto 26, en el que dicha unidad de incremento de la glucosa introduce glucosa o D50 en la sangre para incrementar el nivel de glucosa en sangre hasta un nivel predeterminado.
- 45 28. El aparato del punto 26, en el que dicha unidad de incremento de la glucosa introduce glucagona en la sangre para estimular la producción de glucosa en el paciente.
29. El aparato del punto 26, en el que dicha unidad de incremento de la glucosa incluye una proteína que liga glucosa, un ácido borónico o éster borónico cargado con glucosa para liberar glucosa a la sangre.
30. Un aparato para eliminar glucosa desde la sangre de un paciente, que comprende:
- 50 un tubo que tiene una superficie interior con el eliminador de glucosa ligado covalentemente a ella para eliminar

una cantidad predeterminada de glucosa desde la sangre.

Éstos y otros objetos, ventajas y características de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención que, en combinación con los dibujos, describen varias formas de realización de la invención.

5 Breve descripción de los dibujos

La siguiente es una breve descripción de los dibujos, en los que:

La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de diálisis que tiene un dispositivo de gestión de la glucosa.

La figura 2 es un diagrama esquemático del sistema de diálisis que muestra las trayectorias de flujo del dispositivo de gestión de la glucosa; y

10 La figura 3 es una vista de la sección transversal de una unidad que elimina glucosa en una forma de realización de la invención.

Descripción detallada de la invención

Con referencia a la figura 1, se muestra un sistema 10 de acuerdo con una forma de realización de la invención. En una forma de realización que se muestra, el sistema es un sistema de hemodiálisis que incluye un dializador. El sistema 10 elimina sangre desde un paciente 12 por un tubo 14 utilizando una bomba 16. En la forma de realización mostrada, un monitor de presión 18 está previsto en línea con el tubo 14. La bomba 16 transporta la sangre desde el paciente 12 que puede suministrar la sangre hasta un dializador 20 donde la sangre es tratada y filtrada para eliminar residuos de la sangre. La sangre filtrada sale del dializador 20 a través de un tubo 22 que puede estar conectado a un monitor de presión 24 y un colector de aire 26. La sangre tratada es pasada entonces a través de un conjunto de supervisión y ajuste de la glucosa 28 para incrementar o reducir el nivel de glucosa en sangre según sea necesario antes de retornar la sangre al paciente 12.

El dializador 20 en una forma de realización de la invención es una unidad de dializador estándar, como se conoce en la técnica. Típicamente, el dializador 20 pasa la sangre del paciente a través de una membrana parcialmente permeable. El dializador 20 puede incluir una pluralidad de fibras huecas sintéticas pequeñas que actúan como una membrana semi-permeable. La sangre circula a través de las fibras huecas y una solución de diálisis fluye alrededor de las fibras desde una línea de suministro 30 donde agua y residuos se mueven a través de la membrana semi-permeable definida por la pared de las fibras huecas entre la solución de diálisis y la sangre. La solución de diálisis agotada es retirada del dializador 20 a través de una línea de descarga 32. La ultrafiltración ocurre incrementando la presión hidrostática a través de la membrana semi-permeable en el dializador 20. Esto se realiza típicamente aplicando una presión negativa a un compartimiento de dializado del dializador 20. El gradiente de presión provoca que el agua y los solutos residuales disueltos sean movidos desde la sangre hasta la solución de diálisis.

La figura 2 es un diagrama esquemático que muestra los detalles del sistema 10 tal como el sistema de diálisis y que ilustra el diagrama de flujo del conjunto de supervisión y ajuste de glucosa 28 a través de los componentes del sistema. En la forma de realización ilustrada, el conjunto de supervisión de glucosa 33 está posicionado curso abajo del dializador 20 en la línea de salida 22. El conjunto de supervisión de glucosa 33 incluye un módulo de supervisión de glucosa 34 para mejorar el nivel de glucosa en sangre después de la diálisis y antes de ser retornada al paciente 12 y una unidad de control 36 para dirigir la sangre hasta el módulo de tratamiento seleccionado. El módulo de supervisión de glucosa 34 puede medir el nivel de glucosa a intervalos de tiempo seleccionados o a una frecuencia seleccionada. El módulo de supervisión de glucosa 34 se puede basar en tecnología convencional de medición por punción en el dedo, como se conoce en la técnica, es que capaz de determinar el nivel de glucosa en sangre y proporcionar una representación que es visible o audible por un técnico.

En otras formas de realización, el módulo de supervisión de glucosa 34 puede ser un monitor de glucosa continuo que es capaz de producir una señal que indica un nivel alto de glucosa o un nivel bajo de glucosa en la sangre. Los umbrales de nivel alto y nivel bajo de glucosa pueden ser valores predeterminados o seleccionados por un técnico para cada paciente individual. La señal de glucosa alta y la señal de glucosa baja pueden actuar como una alarma visible o audible para instruir al técnico para desviar toda o una porción de la sangre hasta un sitio de tratamiento adecuado. En una forma de realización alternativa, el conjunto 28 puede ser conectado a un bucle lateral en la línea de salida 22 del sistema de diálisis 10 y controlado por válvulas para desviar toda o una porción de la sangre a través del conjunto, según se necesite.

Como se muestra en la figura 2, el nivel de glucosa en sangre es supervisado por el módulo de supervisión de glucosa 34 del conjunto 28 y es comparado con valores conocidos predeterminados por una unidad de control indicada por el bloque 36 para determinar si el nivel de glucosa en sangre es alto, bajo o cae dentro de un rango apropiado. Cuando el nivel de glucosa en sangre medido cae dentro de un rango aceptable, la sangre es retornada inalterada al paciente 12 a través de la línea 37. Una válvula 38 está prevista en la línea 37 para permitir que la sangre pase a través de la línea 37 hasta el paciente 12 cuando el nivel de glucosa en sangre está dentro de un rango aceptable. La válvula 38 puede ser controlada automáticamente por el módulo de supervisión de glucosa 34 y

la unidad de control 36 basada en el nivel de glucosa en sangre medido, de manera que la sangre es retornada automáticamente al paciente sin más tratamiento.

5 En el caso de que el nivel de glucosa en sangre determinado por el módulo de supervisión de glucosa 34 esté por encima de un nivel umbral predeterminado o por encima de un rango aceptable, se desvía sangre por la unidad de control 36 a través de la línea 40 por una válvula 42 hasta una unidad 44 para reducir el nivel de glucosa en la sangre. En una forma de realización preferida, la unidad 44 contiene una proteína que liga glucosa para eliminar o capturar glucosa para reducir el nivel de glucosa en sangre hasta un rango aceptable antes de retornar la sangre al paciente a través de la línea 46.

10 Cuando el nivel de glucosa en sangre medido por la unidad de supervisión de glucosa 34 está por debajo de un nivel predeterminado o por debajo de un rango aceptable, se desvía sangre por la unidad de control 36 a través de la línea 48 y la válvula 50 hasta un módulo o unidad de incremento de la glucosa 52 para incrementar el nivel de glucosa en sangre hasta un nivel aceptable. La sangre es dirigida entonces a través de la línea 54, donde es retornada al paciente 12. La unidad de incremento de la glucosa 52 puede ser un cartucho desmontable o sustituible que está adaptado para introducir una sustancia en la sangre para incrementar el nivel de glucosa en sangre hasta un rango predeterminado. En una forma de realización, la unidad 52 introduce una fuente de glucosa o dextrosa a la sangre. La fuente de glucosa puede ser una solución acuosa al 50 % de dextrosa (D50) o un agente farmacéutico, tal como glucagona, para inducir al riñón del paciente a liberar glucosa a la corriente de sangre. La fuente de glucosa puede ser también un contenedor o cartucho que tiene un soporte con una proteína que liga glucosa, ácido borónico, éster borónico o derivados de ellos u otro agente que liga glucosa reversible que es capaz de liberar glucosa a la corriente de sangre en condiciones controladas.

15 En una forma de realización de la invención, el módulo de supervisión de glucosa 34 abre y/o cierra automáticamente cada una de las válvulas 38, 42 y 50 sobre la base de la medición del nivel de glucosa en sangre para desviar el flujo de sangre hasta la unidad de tratamiento adecuada. Cada una de las válvulas puede ser controlada por un mecanismo de control adecuado, tal como la unidad de control 36 que incluye un microprocesador que es capaz de abrir y cerrar las válvulas sobre la base del nivel de glucosa en sangre después de la diálisis. En una forma de realización alternativa, el módulo de supervisión de la glucosa 34 o unidad de control 36 incluye una pantalla que es capaz de representar el nivel de glucosa en sangre medido para el técnico. El técnico puede accionar manualmente las válvulas adecuadas para dirigir la sangre a la trayectoria seleccionada para tratamiento. El módulo de supervisión de glucosa puede producir una alarma visual o audible para alertar al técnico de un nivel de glucosa anormal.

20 En una forma de realización preferida, el conjunto de ajuste de la glucosa 28 está previsto curso abajo del dializador 20, de manera que se puede reducir o incrementare el nivel de glucosa en sangre según sea necesario justo antes de retornarla al paciente 12 y después de filtrarla en el dializador 20, puesto que el dializador puede eliminar glucosa u otros componentes desde la sangre que pueden evitar la necesidad de otro tratamiento de la sangre. Se prefiere generalmente ajustar el nivel de glucosa en sangre según sea necesario después de la diálisis para evitar la etapa de la diálisis de eliminar glucosa durante la etapa de filtración. Una segunda unidad de supervisión de la glucosa en otra forma de realización puede ser introducida curso debajo de los sitios de tratamiento para registrar el nivel de glucosa en sangre antes de retornarla al paciente.

25 En una forma de realización preferida, la unidad de reducción de glucosa 44 es un cartucho sustituible que tiene una entrada y una salida conectadas a la línea 40 para recibir sangre cuando el nivel de glucosa en sangre medido está por encima de un nivel umbral predeterminado. El cartucho contiene un eliminador, tal como una proteína que liga glucosa (GBP), ácido borónico, éster borónico, derivados y mezclas de ellos fijados al soporte para eliminar glucosa de la sangre para reducir el nivel de glucosa en sangre hasta un nivel aceptable. La cantidad de glucosa eliminada de la sangre por la GBP, ácido borónico o éster borónico puede ser adaptada de manera selectiva ajustando la constante que liga glucosa (K_d) de la GBP, ácido borónico o éster borónico para que solamente una cantidad seleccionada o controlada de glucosa sea retirada desde la sangre.

30 El soporte para el eliminador de glucosa tal como GBP es con preferencia un material adecuado capaz de formar un enlace covalente con el eliminador de glucosa para fijar el eliminador de glucosa al soporte y prevenir que la GBP entre en la corriente de sangre del paciente. El soporte puede estar en forma de fibras, membranas, películas y partículas sólidas. Un agente de copulación tal como 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida (EDC) se utiliza para ligar la GBP a la superficie de soporte. Otros métodos para fijar I GBP a un soporte sólido se pueden usar como se conoce en la técnica. Por ejemplo, se conoce que la GBP se fija a una superficie de soporte. La superficie de soporte está fabricada de un polímero o revestimiento adecuado sobre el sustrato que tiene un sitio de enlace reactivo capaz de reaccionar con EDC. EDC es una carbodiimida soluble en agua utilizando un agente de activación carboxilo para la copulación de aminas primarias para producir enlaces de amida.

35 El sólido de soporte puede estar fabricado de polímero producido por Saint-Gobain Corporation bajo la marca TYGON. TYGON puede producirse en forma de fibras, membranas, películas y partículas que pueden fijar una GBP a su superficie utilizando un agente de copulación tal como EDC. En otra forma de realización mostrada en la figura 3, la unidad de reducción de glucosa es una longitud de entubado flexible 46 que tiene una superficie interior con una GBP 48 ligada covalentemente a ella. El entubado 46 puede estar fabricado de TYGON, aunque se pueden

utilizar otros materiales. Los materiales de plásticos adecuados son con preferencia claros, fácilmente esterilizados, no contienen componentes lexivables, tienen resistencia y flexibilidad suficientes durante el uso bajo presión mientras se bombean y son capaces de ligar un agente de copulación para fijar una GBP al entubado. La cantidad de la GBP fijada al entubado y la longitud del entubado se seleccionan para retirar una cantidad controlada de glucosa desde la sangres antes de retornar la sangre al paciente. Con preferencia, el entubado es una línea de suministro posicionada curso abajo del dializador y del módulo de supervisión de glucosa e inmediatamente antes de retornar la sangre al paciente. La cantidad de glucosa retirada de la sangre puede ser controlada por la longitud del entubado o el área de la superficie de la GBP u otro agente eliminador de glucosa. En otras formas de realización, la longitud del entubado puede ser una línea de suministro para dirigir sangre desde el paciente hasta el dializador.

La GBP puede ser cualquier proteína además capaz de ligar glucosa y eliminar glucosa desde la sangre a una tasa y cantidad suficientes durante la diálisis de un paciente. Ejemplos de proteínas que ligan glucosa se describen en la patente U.S. No. 6.855.556, en la patente U.S. No. 7.064.103 en la patente U.S. No. 7.629.172 en propiedad común.

La Proteína que liga Galactosa / Glucosa, referida como "GBP" o "GGBP" como se utiliza aquí, se refiere a un tipo de proteína hallada naturalmente en compartimiento periplásmico de bacterias. Estas proteínas están implicadas naturalmente en la quimiotaxis y transporte de moléculas pequeñas (por ejemplo, azúcares, amino ácidos y péptidos pequeños) dentro del citoplasma. GGBP es una proteína de cadena individual que consta de dos dominios α/β globulares que están conectados a tres ramales para formar una articulación. El sitio de enlace está localizado en la hendidura entre los dos dominios. Cuando entra glucosa en el sitio de enlace, se somete la GGBP a un cambio de conformación, centrado en la articulación, que une los dos dominios y atrapa glucosa en el sitio de enlace. Han sido determinadas estructuras cristalográficas por rayos X para la forma cerrada de GGBP a partir de E. coli.

Proteína de Enlace Mutado (por ejemplo "GGBP mutada") se refiere a proteínas de enlace a partir de bacterias que contienen un amino ácido(s), que ha sido sustituido, borrado, o añadido al amino ácido(s) presente en la proteína que ocurre naturalmente.

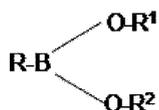
Mutaciones ejemplares de proteínas de enlace incluyen la adición o sustitución de grupos cisteína, amino ácidos que no ocurren naturalmente (Turcatti, y col. J. Bio. Chem. 1996 271, 33, 19991- 19998) y sustitución de amino ácidos sustancialmente no-reactivos con amino ácidos reactivos para proporcionar la fijación covalente de grupos reporteros electroquímicos o foto-sensibles.

Mutaciones ejemplares de la proteína GGBP incluyen una cisteína sustituida por una lisina en posición 11 (K11C), una cisteína sustituida por ácido aspártico en posición 14 (D14C), una cisteína sustituida por valina en posición 19 (V19C), una cisteína sustituida por asparagina en posición 43 (N43C), una cisteína sustituida por una glicina en posición 74 (G74C), una cisteína sustituida por una tirosina en posición 107 (Y107C), una cisteína sustituida por treonina en posición 110 (T110C), una cisteína sustituida por serina en posición 112 (S112C), un mutante doble que incluye una cisteína sustituido por una serie en posición 112 y serina sustituida por una leucina en posición 238 (S112C/L238S), una cisteína sustituida por una lisina en posición 113 (K113C), una cisteína sustituida por una lisina en posición 137 (K137C), una cisteína sustituida por ácido glutámico en posición 149 (E149C), un mutante doble que incluye una cisteína sustituido por un ácido glutámico en posición 149 y una serina sustituida por leucina en posición 238 (E149C/L238S), un mutante doble que incluye una cisteína sustituido por histidina en posición 152 y una cisteína sustituida por metionina en posición 182 (H152C/M182C), un mutante doble que incluye una cisteína sustituido por una alanina en posición 213 y una cisteína sustituida por una histidina en posición 152 (H152C/A213S), una cisteína sustituida por una metionina en posición 182 (M182C), una cisteína sustituida por una alanina en posición 213 (A213C), un mutante doble que incluye una cisteína sustituido por una alanina en posición 213 y una cisteína sustituida por una leucina en posición 238 (A213C/L238C), una cisteína sustituida por una metionina en posición 216 (M216C), una cisteína sustituida por un ácido aspártico en posición 236 (D236C), una cisteína sustituida por una leucina en posición 238 (L238C), una cisteína sustituida por un ácido aspártico en posición 287 (D287C), una cisteína sustituida por una arginina en posición 292 (R292C), una cisteína sustituida por una valina en posición 296 (V296C), un mutante triple que incluye una cisteína sustituido por un ácido glutámico en posición 149 y una alanina sustituida por una serina en posición 149 una alanina sustituida por una serina en posición 213 y una serina sustituida por leucina en posición 238 (E149C/A213S/L238S), un mutante triple que incluye una cisteína sustituido por un ácido glutámico en posición 149 y una alanina sustituida por una arginina en posición 213 y una serie sustituida por leucina en posición 238 (E149C/A213R/L238S).

En el caso de que el módulo de supervisión de glucosa 34 detecte un nivel bajo de glucosa en sangre o una condición hipoglucémica, se abre la válvula 48 para dirigir sangre al módulo de incremento de la glucosa 52. Típicamente, las válvulas 38 y 42 se cierran para dirigir toda la sangre a través del módulo 52. El módulo de incremento de la glucosa 52 está previsto para incrementar el nivel de glucosa en la sangre antes de retornar la sangre al paciente 12. Un nivel bajo de glucosa en sangre puede se tratado por la adición a la sangre de un componente tal como glucagona, dextrosa tal como D50, o un agente farmacéutico capaz de inducir al paciente a producir o incrementar niveles de glucosa. En una forma de realización alternativa, se puede pasar la sangre a través de un cartucho que contiene GBP sobre un soporte cargado con una cantidad predeterminada de glucosa para liberar al menos una porción de la glucosa a la sangre. La proteína que liga glucosa fijada a una superficie de soporte está típicamente en una solución de glucosa en equilibrio con la sangre en condiciones normales. Incrementando la cantidad o concentración de glucosa en la solución, una porción de la glucosa puede difundirse en

la sangre para incrementar los niveles de glucosa en sangre, según sea necesario.

En otra forma de realización, el eliminador de glucosa o agente que liga glucosa es un derivado de ácido borónico o de éster borónico que es capaz de ligar de manera reversible glucosa en la sangre para eliminar glucosa de la sangre. Como se ha descrito anteriormente en la forma de realización, la sangre puede ser dirigida a través de la unidad de eliminación de glucosa cuando el nivel de glucosa en sangre está por encima de un nivel predeterminado para reducir el nivel de glucosa en sangre. El ácido borónico y/o éster borónico son también adecuados para eluir glucosa cuando el nivel de glucosa en sangre está por debajo de un nivel predeterminado. Los derivados de ácido borónico o de éster borónico pueden tener la fórmula



en la que R es un grupo orgánico, R^1 y R^2 son independientemente H, un grupo orgánico, o R^1 y R^2 pueden ser juntos $-R^3$. Los grupos R, R^1 , R^2 y R^3 están seleccionados para permitir la ligazón con glucosa u otras moléculas objetos. Ácidos borónicos adecuados incluyen ácido fenil borónico, ácido naftil borónico y ácido antracénil borónico.

R puede ser un alquilo sustituido o no sustituido, un alquileo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico, un grupo arilo. En una forma de realización, R es un alquilo inferior tal como un grupo metilo, etilo o propilo o un grupo alquileo inferior, tal como un grupo propileno. En otras formas de realización, R puede ser un grupo arilo seleccionado del grupo que consta de fenilo, fenilo sustituido, antraceno, antracenos sustituidos, naftaleno y naftalenos sustituidos. Un ejemplo de un grupo heterocíclico es un grupo tiofeno. R puede ser otros grupos orgánicos adecuados que contienen un marcador adecuado.

En otras formas de realización, R puede ser un ácido borónico sustituido con N o basado en amina. Los ácidos borónicos basados en amina son particularmente adecuados para sensores de ácido borónico fluorescente, donde el ácido borónico incluye un fluoróforo. Los grupos fluorescentes se benefician de tener un grupo amina próximo al boro. La interacción de ácido Lewis – base Lewis entre el ácido borónico y la amina terciaria permite que ocurra el reconocimiento molecular en pH neutro y es capaz de indicar enlace modulando la intensidad de la fluorescencia. Ejemplos de derivados de ácido borónico adecuados se describen en la patente U.S. No. 5.503.770 a nombre de James y colaboradores, en la patente U.S. No. 5.763.238 a nombre de James y col. en la patente U.S. No. 7.829.341 a nombre de Gamey y col. y en la patente U.S. No. 8.178.676 a nombre de Gamey y col.

R^1 y R^2 son típicamente H o un alquilo inferior seleccionado a partir del grupo que consta de metilo, etilo o propilo. R^3 puede ser etileno, propileno o 3-metoxi propileno.

Se conoce que el ácido borónico y los ésteres borónicos tienen una afinidad de enlace reversible con 1,2 y 1,3 dioles. Los grupos hidroxilo de los dioles reaccionan con el grupo de ácidos borónicos en un medio acuoso para formar ésteres cíclicos de 5 ó 6 miembros. La reacción es reversible para liberar el diol ajustando las condiciones del medio acuoso. Se conoce que los ácidos borónicos y sus ésteres tienen una afinidad de enlace reversible para sacáridos.

El ácido borónico y los ésteres borónicos se pueden fijar o adherir a un soporte en forma de una membrana, película, trenzas u otra forma. Típicamente el grupo R contiene un grupo reactivo adecuado que puede ligar con un sitio reactivo sobre el soporte. El soporte puede estar formado en un cartucho sustituible que puede ser posicionado en la trayectoria de flujo de la sangre antes o después de la diálisis. El soporte puede ser una capa fina de polímero que tiene el ácido borónico ligado al mismo e inmovilizado allí. Los polímeros adecuados son hidrófilos y pueden incluir polímeros tales como poliuretanos reticulados, poliacrilanidos, poli (hidroxietil metacrilatos) polialcoholes y polisacáridos seleccionados.

El ácido borónico y los ésteres borónicos son aptos para ser selectivos para eliminar glucosa desde la sangre al pasar la sangre a través de una membrana que contiene el ácido borónico o ésteres borónicos. Los eliminadores de glucosa pueden modificarse para permitir que se retiren solamente cantidades predeterminadas de la glucosa desde la sangre. En otras formas de realización, el ácido borónico y los ésteres borónicos se pueden cargar con glucosa para eluir glucosa en la sangre cuando el nivel de glucosa de la sangre está por debajo de un nivel predeterminado.

En una forma de realización de la invención, el módulo de supervisión de glucosa 34 supervisa el nivel de glucosa de la sangre continuamente o a intervalos de tiempo seleccionados a través de la diálisis del paciente. La unidad de supervisión de la glucosa dirige continuamente la sangre a través de la trayectoria adecuada basada en el nivel de glucosa medido en la sangre. Por ejemplo, donde el nivel de glucosa en sangre medido es euglicémico y cae dentro de un rango predeterminado aceptable, se abre la válvula 38 para retornar la sangre directamente al paciente, mientras que se cierran las válvulas 42 y 48. Cuando se abre una válvula hiperglicémica 42, la sangre es dirigida a través del cartucho de proteína que liga glucosa para eliminar al menos una porción de la glucosa de la sangre.

La unidad de supervisión de la glucosa 34, en una forma de realización, puede dirigir toda o sólo una porción de la sangre a través de la unidad de eliminación de glucosa para retirar una cantidad de glucosa desde la sangre para

conseguir un nivel predeterminado. Una vez que la concentración de glucosa en sangre del paciente se ha vuelto euglicémica, se cierra la válvula 42 y se abre la válvula 38. De una manera similar, cuando la unidad de supervisión de glucosa 34 mide una condición hipoglicémica, se abre la válvula 48 y se cierra la válvula 38 para dirigir la sangre a través de la unidad 52 para incrementar el nivel de glucosa en sangre hasta que se ha detectado una condición euglicémica. En este instante, se puede cerrar la válvula 48 y se puede abrir la válvula 38 para retornar la sangre al paciente.

La unidad de incremento de la glucosa incluye un material base de glucosa, tal como proteína que liga glucosa, ácido borónico éster o éster de ácido borónico que es capaz de ligar glucosa de forma reversible. La capacidad de ligazón de un material base de glucosa se refiere como su constante de disociación (K_d). A medida que la K_d se incrementa, el material base liga glucosa menos fuertemente resultando una relación más alta de glucosa no ligada con respecto a glucosa ligada. En la presente invención, en la que un material base o sistema de material base se carga con glucosa para actuar como una fuente de glucosa para una muestra de flujo de sangre que tiene una concentración de glucosa inferior a la deseada, la capacidad del material base cargado con glucosa para incrementar la concentración de glucosa en la muestra de flujo de sangre es optimizada por ajuste apropiado de la K_d del complejo de material base / glucosa.

Puesto que niveles de glucosa en sangre inferiores a 80 mg/dL pueden provocar una respuesta hipoglicémica en humanos, a K_d del complejo de material base / glucosa podría ajustarse para liberar glucosa en una muestra de sangre que tiene una concentración de glucosa por debajo de esta cantidad, por ejemplo.

El material base puede depositarse sobre un soporte, tal como las paredes interiores de entubado flexible contenido dentro de un flujo de sangre de un dispositivo que bombea sangre desde una persona para una variedad de finalidades que incluyen, por ejemplo, hemodiálisis. Alternativamente, el material base puede depositarse en las membranas de un cartucho que contiene tales membranas. Opcionalmente, el material base está ligado covalentemente a una superficie de soporte, ya sea una superficie interior de un entubado flexible o una membrana dentro de un cartucho. Antes del uso real, el material base puede cargarse con glucosa haciendo circular una solución que contiene glucosa sobre la superficie de soporte.

La superficie de soporte puede contener mínimamente sólo una base de glucosa. Alternativamente, la superficie de soporte puede contener más de una base de glucosa. La base de glucosa puede ser una proteína que liga glucosa (GBP), un ácido borónico (BA) o un éster de ácido borónico (BE) o mezclas de ellos. La carga de la superficie de soporte es optimizada antes de suministrar una cantidad objetiva de glucosa en la corriente de sangre que fluye sobre o a través del soporte.

En una forma de realización, más de un cartucho que contienen una membrana, en los que la base de glucosa cargada con glucosa ha sido ligada covalentemente, se conectan a una válvula automática, que es activada por el sistema cuando se detecta una concentración de glucosa por debajo de un umbral por un monitor de glucosa continuo en línea. Si el monitor continuo de glucosa continuase leyendo un valor de glucosa inaceptablemente bajo después de un periodo de tiempo predeterminado, el flujo de sangre se desvía a través del sistema de válvula automática hacia un segundo sistema de cartucho.

En otra forma de realización, existe un sistema similar a la forma de realización anterior, en el que el cartucho o serie de cartuchos son sustituidos con una serie de bucles de entubado flexible que tienen superficies internas que soportar una base de glucosa ligada covalentemente que ha sido cargada con glucosa antes del uso.

En cualquier forma de realización, cuando el monitor continuo de glucosa detecta una concentración de glucosa por encima de un nivel umbral bajo designado, no circula ya sangre a través del cartucho o entubado de incremento de la glucosa por actuación de un sistema de válvula automática.

La forma de realización de la invención descrita aquí se refiere a supervisar y ajustar niveles de glucosa en sangre en un paciente de diálisis. En otras formas de realización, el sistema de gestión de glucosa de supervisión y ajuste de niveles de glucosa en sangre se usa en otros procedimientos, en los que se retira sangre de un paciente, se trata de una manera adecuada y se retorna al paciente. Por ejemplo, el sistema de gestión de glucosa se puede utilizar en combinación con una máquina de pulmón-corazón, que se utiliza principalmente para oxigenar sangre durante la cirugía, de manera que se pueden supervisar y ajustar los niveles de glucosa en sangre según sea necesario.

Aunque se han descrito aquí varias formas de realización, se comprenderá por un técnico en la materia que se pueden realizar varios cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención, como se define por las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1.- Un aparato de tratamiento de la sangre (10) que comprende:

una primera línea de suministro (14) para retirar sangre desde un paciente (12);

5 una unidad de dializador (20) acoplada a dicha primera línea de suministro (14) para recibir sangre desde el paciente (12) y para tratar la sangre eliminando residuos desde la sangre;

una unidad de supervisión de glucosa (34) que recibe la sangre para medir un nivel de glucosa en la sangre, detectar un nivel de glucosa en la sangre por encima de un nivel umbral y detectar un nivel de glucosa en la sangre por debajo de un nivel umbral;

10 una unidad de eliminación de glucosa (44) posicionada en una línea entre el dializador (20) y el paciente (12) y que tiene un eliminador de glucosa seleccionado del grupo que consta de proteínas que ligan glucosa, ácidos borónicos, ésteres borónicos y mezclas de ellos, estando adaptado dicho eliminador de glucosa para recibir la sangre y retirar una cantidad predeterminada de glucosa desde la sangre cuando el nivel de glucosa está por encima de dicho nivel umbral; y

15 una segunda línea de suministro (22) para retornar sangre tratada desde dicha unidad de eliminación de glucosa hasta el paciente (12).

2.- El aparato (10) de la reivindicación 1, en el que

dicha unidad de eliminación de glucosa (44) comprende un cartucho (52) y está posicionada curso arriba de dicha unidad de dializador (20), o en el que

20 dicha unidad de eliminación de glucosa (44) comprende un cartucho (52) y está posicionada curso abajo de dicha unidad de dializador (20).

3.- El aparato (10) de la reivindicación 1 ó 2, que comprende, además,

una unidad de control (36) para desviar sangre hasta dicha unidad de eliminación de glucosa (44) cuando el nivel de glucosa detectado en la sangre está por encima del nivel umbral.

4.- El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que

25 dicha primera línea de suministro (14) o segunda línea de suministro (22) comprende un tubo que tiene una superficie interior con eliminador de glucosa ligado covalentemente a ella para eliminar una cantidad predeterminada de glucosa desde dicha sangre.

5.- El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además,

30 una unidad de incremento de la glucosa (52) posicionada curso abajo de dicho dializador (20) para incrementar niveles de glucosa en dicha sangre, y donde dicha unidad de control (36) dirige dicha sangre desde dicho dializador (20) hasta dicho dispositivo (52) cuando el nivel de glucosa en sangre medido está por debajo de un nivel umbral.

6.- El aparato (10) de la reivindicación 5, en el que

35 (i) dicha unidad de incremento de la glucosa (52) introduce glucosa o D50 en la sangre para incrementar el nivel de glucosa en sangre hasta un nivel predeterminado, o

(ii) dicha unidad de incremento de la glucosa (52) introduce glucagona en la sangre para estimular la producción de glucosa en el paciente (12).

7.- El aparato (10) de la reivindicación 6, en el que

40 dicha unidad de incremento de la glucosa (52) incluye una proteína que liga glucosa, un ácido borónico o éster borónico cargado con glucosa para liberar glucosa a la sangre.

8.- El aparato (10) de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho aparato (10) es un aparato de diálisis.

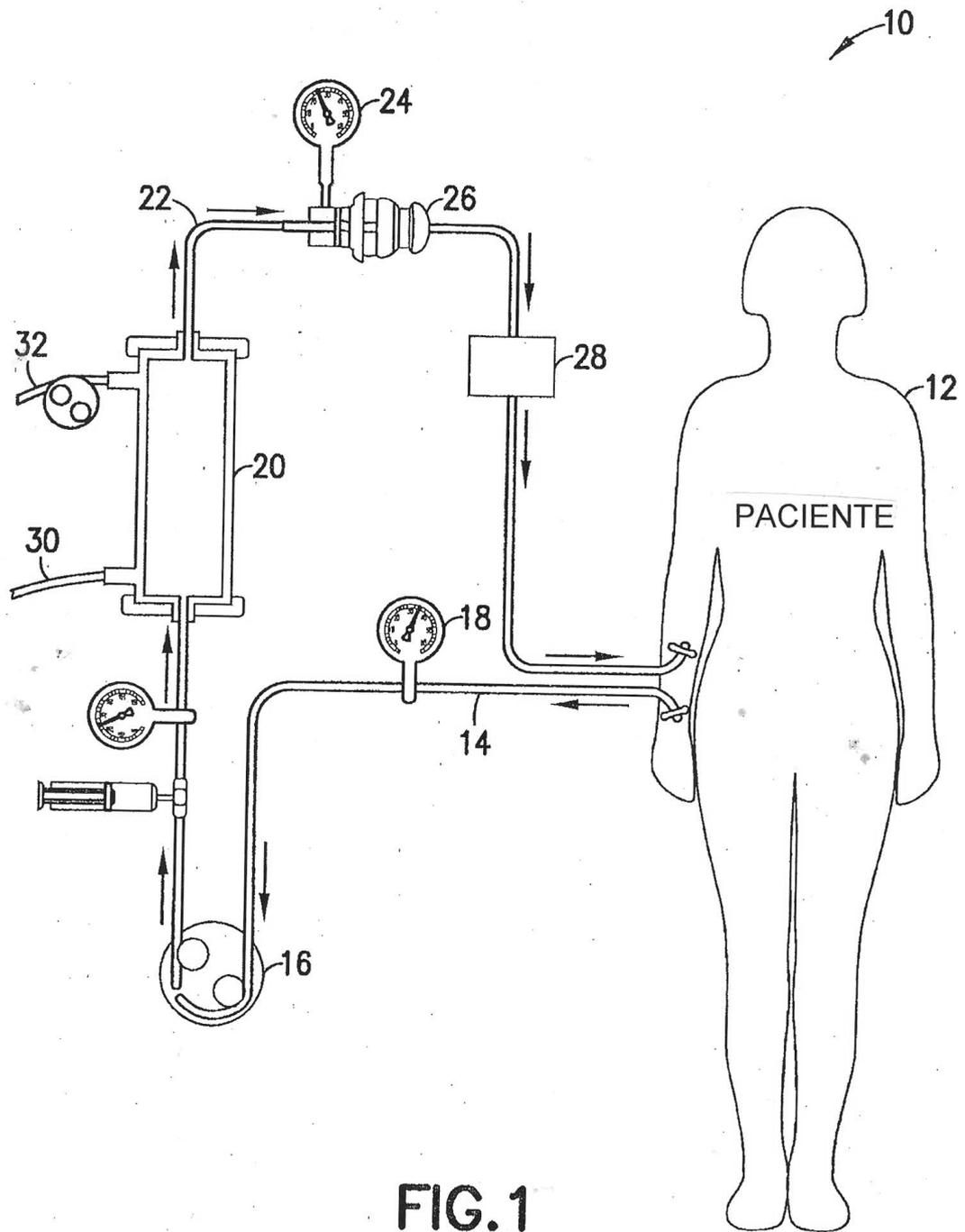


FIG. 1

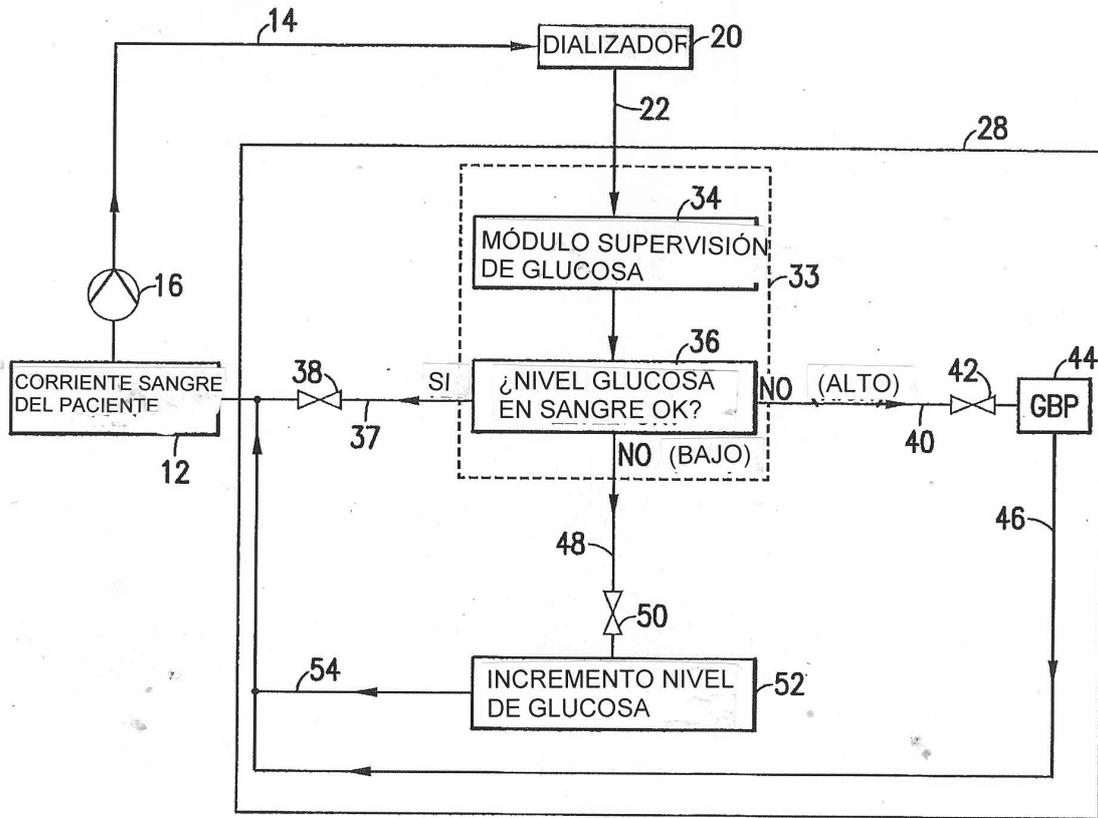


FIG.2

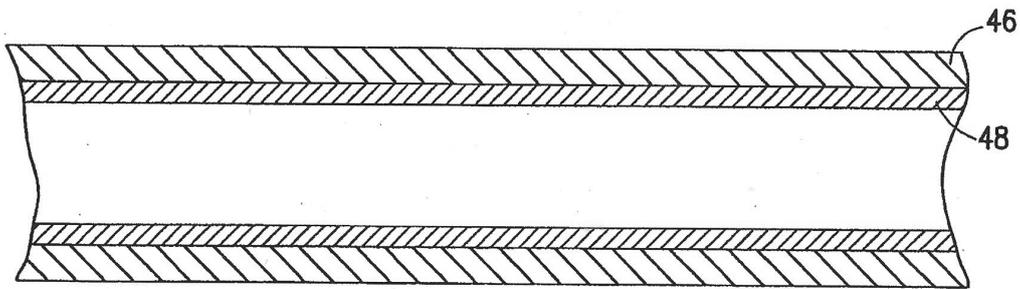


FIG.3