

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 580**

51 Int. Cl.:
A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **99959914 .5**
96 Fecha de presentación: **20.12.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1066843**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2001**

54 Título: **COLUMNA PARA PURIFICAR SANGRE.**

30 Prioridad:
24.12.1998 JP 36793998

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2012

73 Titular/es:
TORAY INDUSTRIES, INC.
2-1, NIHONBASHI MUROMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 103-8666, JP

72 Inventor/es:
MASUKO, Sanae;
MATSUMOTO, Tadayuki y
SHIMIZU, Shinji

74 Agente: **Díaz Nuñez, Joaquín**

ES 2 372 580 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

Columna para purificar sangre

5 Campo Técnico

10 **[0001]** Esta invención se refiere a una columna depuradora de sangre que puede usarse en métodos de depuración de sangre. En particular, se refiere a una columna depuradora de sangre, que comprende una columna que contiene un adsorbedor capaz de adsorber y eliminar componentes de impureza en la sangre, como se define en la reivindicación 1.

Técnica Antecedente

15 **[0002]** Uno de los métodos terapéuticos de depuración de sangre es la terapia de circulación extracorpórea. Esta terapia de circulación extracorpórea se ha practicado activamente desde que la hemodiálisis de insuficiencia renal aguda comenzó a aplicarse clínicamente. Así, se han desarrollado diversas técnicas, y algunas ya se han aplicado clínicamente. La terapia de circulación extracorpórea atrae la atención ya que permite la terapia que no puede realizarse por medicinas.

20 **[0003]** Como columna usada para la terapia de circulación extracorpórea, se describe en la Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública (Kokai) N° 1997-239022, una columna para la circulación extracorpórea, que comprende un cilindro, una primera placa de extremo provista en un extremo del cilindro, una segunda placa de extremo provista en otro extremo del cilindro, un tubo de flujo de sangre abierto en un extremo, cerrado en el otro extremo, que se extiende a través de la parte central de la primera placa de extremo hasta el cilindro y que tiene muchas aperturas por las que fluye sangre en la superficie circunferencial en la parte situada en el cilindro, y un adsorbedor situado entre la superficie circunferencial externa del tubo de flujo de sangre y la superficie circunferencial interna del cilindro, en el que se forma una evacuación de fluido de sangre entre la superficie circunferencial interna del cilindro y la superficie circunferencial externa de la segunda placa de extremo.

25 **[0004]** Cuando se usó esta columna conocida públicamente para la circulación extracorpórea para depuración de sangre, se descubrió que la presión de la sangre que fluye en el conducto que introduce la sangre conectado a un extremo con un vaso sanguíneo de un organismo y conectado al otro extremo con las aperturas del tubo de flujo de sangre se elevó con el paso del tiempo. La subida de presión probablemente daña los trombocitos y otros componentes de sangre en la sangre difundida extracorpóreamente.

30 Descripción de la Invención

35 **[0005]** Esta invención soluciona el problema de la subida de tensión arterial durante el tratamiento de sangre circunstancial a la técnica previa, presentando una columna depuradora de sangre que no requiere que se interrumpa el tratamiento de sangre por circulación extracorpórea en mitad del tratamiento.

40 **[0006]** El método depurador de sangre en el que puede usarse esta invención para solucionar el problema anterior es como se describe a continuación.

45 **[0007]** Un método depurador de sangre realizado mediante el uso de una columna que comprende un cilindro, un primer cabezal que cierra un extremo del cilindro y que tiene un primer paso de sangre que se comunica en el cilindro, un segundo cabezal que cierra el otro extremo del cilindro y que tiene un segundo paso de sangre que se comunica en el cilindro, y un adsorbedor contenido en el cilindro, en el que se satisface una relación de $(P_{120}/P_5) \leq 1,3$, en la que P_{120} es la presión de la sangre 120 minutos después del inicio de suministro de sangre en el primer paso de sangre cuando la sangre que se va a purificar se suministra desde el primer paso de sangre o en el segundo paso de sangre, cuando la sangre se suministra desde el segundo paso de sangre, y P_5 es la presión de sangre 5 minutos después del inicio de dicho suministro de sangre en el paso de sangre correspondiente.

50 **[0008]** En la columna de esta invención, es preferible que se proporcione una primera placa de extremo en el extremo del cilindro sobre el primer lado de cabezal, que se proporcione una segunda placa de extremo en el extremo del cilindro sobre el segundo lado de cabezal, que se proporcione un tubo de flujo de sangre que se extienda desde la primera placa de extremo hasta la segunda placa de extremo con una superficie circunferencial que tiene muchas aperturas de flujo de sangre en la parte central del cilindro, que el tubo de flujo de sangre comunique en un extremo con el primer cabezal y esté cerrado en el otro extremo, que no se forme aclaramiento entre la superficie circunferencial externa de la primera placa de extremo y la superficie circunferencial interna del cilindro, que se forme un aclaramiento de flujo de sangre entre la superficie circunferencial externa de la segunda placa de extremo y la superficie circunferencial interna del cilindro, que el adsorbedor esté incluido entre la superficie circunferencial interna del cilindro y la cara circunferencial externa del tubo de flujo de sangre, y que la velocidad lineal LV (cm/min) del flujo de sangre a través de las muchas aperturas del tubo de flujo de sangre satisfaga una relación de $3 \text{ cm/min} \leq LV \leq 16 \text{ cm/min}$.

[0009] En esta invención, es preferible que el adsorbedor sea un agregado de fibras o granos. Es más preferible un agregado de fibras.

[0010] En esta invención, es preferible que el adsorbedor lleve una sustancia bioactiva.

[0011] La columna depuradora de sangre de esta invención para solucionar el problema es como se indica a continuación.

[0012] Una columna depuradora de sangre que comprende un cilindro, un primer cabezal que cierra un extremo del cilindro y que tiene un primer paso de sangre que se comunica en el cilindro, un segundo cabezal que cierra el otro extremo del cilindro y que tiene un segundo paso de sangre que se comunica en el cilindro, y un adsorbedor incluido en el cilindro, en el que se proporciona una primera placa de extremo en el extremo del cilindro sobre el primer lado de cabezal; se proporciona una segunda placa de extremo en el extremo del cilindro sobre el segundo lado de cabezal; un tubo de flujo de sangre que se extiende desde la primera placa de extremo a la segunda placa de extremo y provista de muchas aperturas de flujo de sangre en la superficie de circunferencia en la parte central del cilindro; el tubo de flujo de sangre se comunica en un extremo del primer cabezal y está cerrado en el otro extremo; no se forma ningún aclaramiento entre la superficie circunferencial externa de la primera placa de extremo y la superficie circunferencial interna del cilindro; se forma un aclaramiento de flujo de sangre entre la superficie circunferencial externa de la segunda placa de extremo y la superficie circunferencial interna del cilindro; el adsorbedor está incluido entre la superficie circunferencial interna del cilindro y la superficie circunferencial externa del tubo de flujo de sangre; y la tasa de apertura OR (%) que se refiere a la tasa de la apertura total TOA de muchas aperturas provistas en la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre en el área superficial SA de la parte del tubo de flujo de sangre opuesto al adsorbedor satisfacen una relación de $15\% \leq OR \leq 85\%$.

[0013] Si la tasa de apertura OR (%) es más del 85% o menos del 15%, el valor (de P_{120}/P_5) es mayor de 1,3. La tasa de apertura (%) de la invención satisface una relación del $35\% \leq OR \leq 65\%$. En este caso el valor (de P_{120}/P_5) es 1,2 o menos.

[0014] En esta invención, es preferible que el adsorbedor sea un agregado de fibras o de granos. Es más preferible un agregado de fibras.

[0015] En esta invención, es preferible que el adsorbedor lleve una sustancia bioactiva.

Breve Descripción de los Dibujos

[0016]

La figura 1 es un dibujo conceptual para ilustrar un estado en el que se realiza la terapia depuradora de sangre usando la columna depuradora de sangre de esta invención.

La figura 2 es una vista longitudinal en sección que muestra una realización de la columna depuradora de sangre de esta invención.

La figura 3 es una vista frontal que muestra un ejemplo del tubo de flujo de sangre usado en la columna depuradora de sangre de esta invención.

La figura 4 es una vista frontal que muestra otro ejemplo del tubo de flujo de sangre.

La figura 5 es una vista frontal que muestra otro ejemplo más del tubo de flujo de sangre.

La figura 6 es una vista conceptual para ilustrar un estado en el que se prueba el rendimiento de la columna depuradora de sangre de esta invención.

Mejor Modo de Realización de la Invención

[0017] En la figura 1, la columna depuradora de sangre 1 de esta invención (mostrada como una vista en sección vertical, en la que el flujo de sangre interior se indica por las flechas 2) consiste en un cilindro 3, un primer cabezal 4 para cerrar un extremo del cilindro 3, un segundo cabezal 5 para cerrar el otro extremo del cilindro 3, y un adsorbedor 6 incluido en el cilindro 3, y el primer cabezal 4 y el segundo cabezal 5 están provistos de un primer paso de sangre 7 y un segundo paso de sangre 8 respectivamente que comunicando en el cilindro 3.

[0018] En la columna 1 mostrada en la figura 1, se proporcionan una primera placa de extremo 9 y una segunda placa de extremo 10 respectivamente en ambos extremos del adsorbedor 6 en la dirección axial del cilindro 3, y un tubo de flujo de sangre 11 que se extiende desde la primera placa de extremo 9 a la segunda placa de extremo 10 se sitúa en la parte central del cilindro 3.

[0019] El tubo de flujo de sangre 11 tiene muchas aperturas de flujo de sangre 12 en la cara circunferencial externa del mismo, y está abierto en un extremo fuera de la primera placa de extremo 9, para comunicar con el primer paso de sangre 7, cerrándose en el otro extremo por un cierre 13.

[0020] La primera placa de extremo 9 está instalada en el cilindro 3, con la superficie circunferencial externa de la primera placa de extremo 9 ajustada en la superficie circunferencial interna del cilindro 3. Sobre la superficie exterior

de la primera placa de extremo 9, se instala un filtro 14. La sangre que fluye hacia el cilindro 3 desde el primer paso de sangre 7 pasa a través del filtro 14 y fluye hacia el tubo de flujo de sangre 11.

5 [0021] La segunda placa de extremo 10 está instalada en el cilindro 3, con un aclaramiento de flujo de sangre 15
10 formado entre la superficie circunferencial externa de la segunda placa de extremo 10 y la superficie circunferencial
interna del cilindro 3. El aclaramiento 15 comunica con el segundo paso de sangre 8. Sobre la superficie exterior de
la segunda placa de extremo 10, se instala un filtro 16. La sangre que pasa a través de muchas aperturas 12 del
tubo de flujo de sangre 11 y fluye en el espacio en el adsorbedor 6 fluye a través del adsorbedor 6 en la dirección
externa circunferencial del mismo, y durante este flujo, los componentes de impureza se adsorben y se extraen por
el adsorbedor 6. La sangre fluye adicionalmente a través del aclaramiento formado entre la superficie circunferencial
externa del adsorbedor y la superficie circunferencial interna del cilindro 3, y además a través del filtro 16, para
alcanzar el segundo paso de sangre 8.

15 [0022] Como para la circulación de sangre a través de la columna 1, la sangre puede suministrarse en el cilindro 3
desde el primer paso de sangre 7 como se ha descrito anteriormente, o por el contrario, puede suministrarse en el
cilindro 3 desde el segundo paso de sangre 8.

20 [0023] La columna 1 mostrada en la figura 1 tiene el tubo de flujo de sangre 11, siendo de tipo de flujo radial en el
que la sangre fluye radialmente en el cilindro 3. Sin embargo, también puede usarse una columna que usa placas
perforadas de fluido sangre como la primera placa de extremo 9 y la segunda placa de extremo 10. En este caso no
es necesario el tubo de flujo de sangre 11, y la columna es de tipo de flujo axial en la que la sangre fluye en la
dirección axial.

25 [0024] En la depuración de sangre por circulación extracorpórea de sangre utilizando la columna 1, un conducto de
reparto de sangre 24 provisto de una bomba de sangre 23 y conectado a una vena femoral 22 de un paciente está
conectado al primer paso de sangre 7, y un conducto de retorno de sangre 26 conectado a una vena femoral 25 del
paciente 21 está conectado al segundo paso de sangre 8 para la activación mediante la bomba de sangre 23. En
este caso, en la posición indicada por la flecha 27 corriente arriba de la bomba de sangre 23, se suministra un
anticoagulante en el conducto de reparto de sangre 24.

30 [0025] Se muestra una vista longitudinal en sección que muestra una realización de la columna depuradora de
sangre de esta invención en la figura 2. En la figura 2, la columna depuradora de sangre 31 de esta invención
consiste en un cilindro 32, un primer cabezal 33 que cierra un extremo del cilindro 32, un segundo cabezal 34 que
cierra otro extremo del cilindro 32, y un adsorbedor 35 incluido en el cilindro 32, y el primer cabezal 33 y el segundo
35 cabezal 34 están provistos de un primer paso de sangre 36 y un segundo paso de sangre 37 respectivamente que
comunican en el cilindro 32.

40 [0026] En ambos extremos del adsorbedor 35 en la dirección axial del cilindro 32, se proporcionan una primera placa
de extremo 38 y una segunda placa de extremo 39, respectivamente, y se sitúa un tubo de flujo de sangre 40 que se
extiende desde la primera placa de extremo 38 a la segunda placa de extremo 39 en la parte central del cilindro 32.

45 [0027] El tubo de flujo de sangre 40 tiene muchas aperturas de flujo de sangre 41 en la superficie circunferencial
externa del mismo, y está abierto en un extremo fuera de la primera placa de extremo 38, para comunicarse con el
primer paso de sangre 36, cerrándose en el otro extremo por un cierre 42.

50 [0028] La primera placa de extremo 38 está instalada en el cilindro 32, con la circunferencia externa de la primera
placa de extremo 38 ajustada en la superficie circunferencial interna del cilindro 32. Sobre la superficie exterior de la
primera placa de extremo 38, se instala un filtro 43. La sangre que fluye en el cilindro 32 desde el primer paso de
sangre 36 fluye a través del filtro 43 hacia el tubo de flujo de sangre 40.

55 [0029] La segunda placa de extremo 39 está instalada en el cilindro 32, con un aclaramiento 44 formado entre la
superficie circunferencial externa de la segunda placa de extremo 39 y la superficie circunferencial interna del
cilindro 32. El aclaramiento 44 comunica con el segundo paso de sangre 37. Sobre la superficie exterior de la
segunda placa de extremo 39, se instala un filtro 45. La sangre que pasa a través de muchas aperturas 41 del tubo
de flujo de sangre 40 y fluye en el espacio en el adsorbedor 35 fluye a través del adsorbedor 35 en la dirección
externa circunferencial del mismo, y en este estado, los componentes de impureza se adsorben y se extraen por el
adsorbedor 35. La sangre fluye adicionalmente a través del aclaramiento formado entre la superficie circunferencial
externa del adsorbedor 35 y la superficie circunferencial interna del cilindro 32, y además a través del filtro 45, para
alcanzar el segundo paso de sangre 37.

60 [0030] En la circulación de sangre a través de la columna 31, la sangre puede suministrarse en el cilindro 32 desde
el primer paso de sangre 36 como se ha descrito anteriormente, o por el contrario, puede suministrarse en el cilindro
32 desde el segundo paso de sangre 37.

65 [0031] Si el área superficial de la parte del tubo de flujo de sangre 40 opuesta al adsorbedor 35 es SA, la longitud de
la parte del tubo de flujo de sangre 40 en la dirección axial opuesta al adsorbedor 35 es AL y la longitud de

circunferencia externa del tubo de flujo de sangre 40 es OPL, entonces hay una relación de $SA = AL \times OPL$. Si la tasa de apertura del tubo de flujo de sangre 40 es OR (%) y el área de apertura total de muchas aperturas 41 es TOA, entonces la tasa de apertura OR (%) puede obtenerse a partir de $OR = (TOA/SA) \times 100\%$.

5 **[0032]** La tasa de apertura OR del tubo de flujo de sangre 40 en la columna depuradora de sangre de esta invención es del $35\% \leq OR \leq 65\%$.

[0033] Es preferible que el adsorbedor 35 sea un agregado de granos o fibras. Es preferible que el agregado fibroso sea una tela de punto, tela tejida o tela no tejida.

10 **[0034]** Es preferible que los granos o fibras tengan un área superficial de 0,1 a 100 m²/g. Esta área superficial se mide según el método de BET. En esta invención, esta medición se realizó usando un adsorbedor de gas de llenado automático de alta precisión (BELSORP 36 producido por Nippon Bell).

15 **[0035]** Es preferible que las fibras sean fibras de poliestireno, fibras de poliestireno entrecruzadas, fibras de copolímero de ácido acrílico acrilonitrilo o fibras de alcohol polivinílico que tienen grupos carboxilo. La razón es que tales grupos funcionales pueden introducirse fácilmente. En vistas a la procesabilidad y durabilidad, preferiblemente pueden usarse hebras denominadas de tipo islands-in-sea reforzadas por un componente island. En este caso, preferiblemente pueden usarse hebras de tipo islands-in-sea que usan poliestireno como componente sea y polipropileno como componente de island.

20 **[0036]** El adsorbedor 35 puede llevar una sustancia bioactiva. Las sustancias bioactivas que pueden usarse aquí incluyen polipéptidos, tales como polimixina B, vancomicina, actinomicina y Viomicina.

25 **[0037]** Las fibras que tienen una sustancia bioactiva inmovilizada pueden producirse mezclando fibras con grupos funcionales y una sustancia bioactiva, o añadiendo un agente de condensación de péptidos. El agente de condensación de péptidos puede ser {ciclohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida}.

30 **[0038]** Si el adsorbedor 35 está formado por una tela de punto o tela tejida de fibras, la tela de punto o la tela tejida puede enrollarse alrededor del tubo de flujo de sangre 40 en capas hasta un grosor deseado. El adsorbedor montado 35 que está provisto, en un extremo, de la primera placa de extremo 38 teniendo el filtro 43 unido y, en el otro extremo, de la segunda placa de extremo 39 que tiene el filtro 45 unido, se inserta en y se fija en el cilindro 32. Después, en ambos extremos del cilindro, el primer cabezal 33 y el segundo cabezal 34 se unen y se fijan.

35 **[0039]** El detalle del tubo de flujo de sangre 40 se muestra en la figura 3. Las muchas aperturas 41 son circulares. Otros modos de las muchas aperturas proporcionadas en la superficie circunferencial externa del tubo de flujo de sangre incluyen muchas aperturas 41a formadas como rendijas en el tubo de flujo de sangre 40a mostrado en la figura 4 y muchas aperturas 41b formadas como redes en el tubo de flujo de sangre 40b mostrado en la figura 5.

40 **[0040]** La medida de tensión arterial en el primer paso de sangre o el segundo paso de sangre en esta invención se realiza en base a la siguiente definición.

45 **[0041]** El cambio temporal de la presión de la sangre que circula en la columna, se considera que se ve afectado por la actividad de los componentes de sangre, tales como los trombocitos. Así, un material modelo que reproduce con exactitud las condiciones de sangre en el organismo debería circular por la columna 1, para medir el cambio temporal de presión. Sin embargo, no hay ningún modelo de sustancia apropiada actualmente. Por lo tanto, el cambio temporal de presión se mide por la sangre circulante extracorpórea de un conejo. El modo de medición se muestra en la figura 6.

50 **[0042]** La estructura de la columna 51 usada para la medición es la misma que la de la columna 31 explicada en la figura 2, pero el tamaño (el volumen) debe ser tal como para permitir la circulación extracorpórea de un conejo. Específicamente, la columna de evaluación 51 usada tiene una forma similar a la de la columna 1 usada para la evaluación de un ser humano, pero se reduce a 1/15 en volumen. La tasa de envasado del adsorbedor (no ilustrado) en la columna de evaluación 51 es la misma que la del adsorbedor 6 de la columna 1.

55 **[0043]** La columna de evaluación 51 se lava con 500 ml de una solución de sal fisiológica. Después, se ceban 100 ml de una solución de sal fisiológica que contiene 1000 U de heparina.

60 **[0044]** El conejo 52 usado es un conejo Blanco de Nueva Zelanda macho con un peso de 2,5 a 3,5 kg y un hematocrito del 40 % o más y que tiene $30 \times 10^4/PI$ o más trombocitos.

65 **[0045]** En una arteria inguinal femoral y una vena inguinal femoral del conejo 52, 18G se insertan agujas intravasculares 53 y 54. Un primer circuito de sangre 55 se conecta, en un extremo, a la aguja intravascular 53, y, en el otro extremo, con un puerto de introducción de sangre 57 de la columna de evaluación 51 a través de una bomba peristáltica 56 para la alimentación líquida (producida por Iwaki). Un segundo circuito de sangre 58 se conecta, en un extremo, con la aguja intravascular 54, y, en el otro extremo, con un puerto de entrega de sangre 59 de la columna

de evaluación 51. El circuito de sangre 55 está provisto de una primera trampilla de aire 60 corriente arriba de la bomba 56 y con una segunda trampilla de aire 61 corriente abajo. El circuito de sangre 58 está provisto de una tercera trampilla de aire 62.

5 **[0046]** Los circuitos de sangre 55 y 58 son circuitos de sangre humana con un diámetro interior de 3 mm (AP Chambers producidos por Nipro). La tasa de flujo de sangre en los circuitos de sangre 55 y 58 es de 20 ml/min. La sangre que fluye a través de la columna de evaluación 51 regresa a la vena inguinal femoral desde la aguja intravascular 54.

10 **[0047]** En la circulación extracorpórea, para prevenir la coagulación de sangre, se disparan 100 U/kg de heparina desde la trampilla de aire 60 en cuanto la sangre comienza a fluir, y durante la circulación extracorpórea, se disparan 60 U/kg/h de heparina continuamente desde la trampilla de aire 60. Para la inyección continua, en esta invención se usa una bomba de jeringa (producida por Thermo) (no ilustrada).

15 **[0048]** Para medir la presión de sangre de entrada a la columna de evaluación 51, el tubo conectado a la aguja de inyección insertada en el circuito de sangre 55 desde la trampilla de aire 61 se conecta a un instrumento de medición de presión. Después del inicio de la circulación, el cambio de presión se supervisa, y los resultados se registran en una tabla. A partir de los valores de medida de presión P5 y P120 a los 5 minutos y 120 minutos después de que empiece la circulación, se obtiene el valor de P120/P5 como el valor de aumento de presión.

20 **[0049]** Para la medición del valor de aumento de presión, se usan cinco nuevas columnas de evaluación idénticas y los cinco conejos que se han definido anteriormente. De los cinco valores de aumento de presión obtenidos, se hace un promedio con los tres valores más grandes que se va a adoptar como el valor de aumento de presión.

25 Ejemplos

[Ejemplo 1]

30 **[0050]** Se utilizaron como fibras que constituyen el adsorbedor 35, las hebras conjugadas de tipo islands-in-sea. El componente island era polipropileno (Mitsui "Nobrene" J3HG) y el componente sea era una mezcla que consistía en 46 partes de peso de poliestireno ("Styron" 666) y 4 partes en peso de polipropileno (Sumitomo "Nobrene" WF-727-F). La tasa de componente de island en las fibras era de 50 partes en peso. Un filamento tenía 16 islands, una finura de 2,6 deniers, un límite de resistencia a la tracción de 2,9 g/d y una elongación del 50%. Cada una de las hebras que constituyen el adsorbedor 35 consistió en 42 de dichos filamentos.

35 **[0051]** Se sumergieron cincuenta gramos de las fibras en una solución mixta que consistía en 113 g de N-metilol- α -cloroacetamida, 750 g de nitrobenzono, 7500 de ácido sulfúrico al 98% y 1,61 g de paraformaldehído, para el tratamiento de reacción a 10 °C durante 2 horas.

40 **[0052]** Se sacaron las fibras de la solución de reacción, se lavaron con 1.300 g de nitrobenzono, después se lavaron con 1.000 ml de agua y se neutralizaron con 31,1 ml de una solución de NaOH al 25%. Las fibras obtenidas se lavaron con 1.250 ml de metanol y después con agua caliente, para obtener fibras cloroacetamidametiladas.

45 **[0053]** Las fibras cloroacetamidametiladas obtenidas se sumergieron en una solución con 1,25 g de polimixina B (producido por DUMEX) disuelta en 800 ml de agua y que contenían adicionalmente 31,1 ml de NaOH 0,1 N, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Así, la polimixina B se inmovilizó en las fibras por reacción. Las fibras obtenidas se lavaron tres veces con 800 ml de ácido hidroclicóric 0,077 N, y después se lavaron tres veces con 800 ml de agua, para obtener fibras de polimixina B inmovilizadas. La cantidad de polimixina B inmovilizada en las fibras se midió por un método de análisis de aminoácidos y se descubrió que era de 6 mg/g.

50 **[0054]** El volumen de la columna de evaluación 51 se situó al 1/15 del volumen de la columna humana 1, considerando el peso del conejo. La estructura externa de la columna de evaluación 51 se hizo de polipropileno. El cilindro 32 tenía un diámetro interior de 16,26 mm y una longitud de 50,81 mm. El tubo de flujo de sangre 40 tenía un diámetro interior de 2,44 mm y una longitud de 50,00 mm. La superficie circunferencial externa del tubo de flujo de sangre 40 tenía 28 aperturas circulares formadas 41. La tasa de apertura OR era del 42,4%.

55 **[0055]** Una tela tejida producida a partir de las fibras inmovilizadas de polimixina B que se han obtenido anteriormente se enrolló alrededor de la superficie circunferencial externa del tubo de flujo de sangre 40 como un rollo, para formar el adsorbedor 35. El peso total de la tela de punto enrollada era de 3,7 g. En ambos extremos del adsorbedor 35, se instalaron la primera placa de extremo 38 que tenía el filtro 43 sujeto y la segunda placa de extremo 39 que tenía el filtro 45 sujeto, respectivamente. El adsorbedor montado 35 se insertó y se fijó en el cilindro 32. En ambos extremos del cilindro 35, se instalaron el primer cabezal 33 y el segundo cabezal 34, respectivamente, para preparar la columna de evaluación 31.

60

[0056] La columna 31 se lavó con agua o una solución acuosa inofensiva al cuerpo humano, tal como una solución de sal fisiológica y se esterilizó a alto vapor de presión, para producir una columna de evaluación 31 para la circulación extracorpórea.

5 **[0057]** La columna 31 se lavó con 500 ml de una solución de sal fisiológica y se cebó por 100 ml de una solución de sal fisiológica que contenía 1000 U de heparina. La columna 31 se utilizó para tratar la sangre del conejo Blanco de Nueva Zelanda macho con un peso de 2,5 a 3,5 kilogramos para la circulación extracorpórea. El conejo se anestesió por Nembutal.

10 **[0058]** Las condiciones de tratamiento de sangre por la circulación extracorpórea y la medida del valor de aumento de presión de sangre después del comienzo del tratamiento se realizaron como se ha descrito anteriormente. La circulación extracorpórea continuó durante 2 horas.

15 **[0059]** Los valores medidos de tensión arterial a los 5 minutos y 120 minutos después del inicio del tratamiento, y el valor de aumento de presión se muestran en la Tabla 1. La velocidad lineal LV de flujo de sangre en las aperturas 41 se calculó como 5,7 cm/min.

[Ejemplo Comparativo 1]

20 **[0060]** La circulación extracorpórea se realizó como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción de que la tasa de apertura OR del tubo de flujo de sangre 40 de la columna 31 usada en el Ejemplo 1 se cambió al 10,6% en la columna usada en este ejemplo comparativo. Los valores de medida de tensión arterial a los 5 y 120 minutos después del inicio del tratamiento, y el valor de aumento de la presión se muestran en la Tabla 1. La velocidad lineal LV del flujo sanguíneo en las aperturas 41 se calculó como 22,7 cm/min.

25

[Ejemplo 2]

30 **[0061]** El tratamiento de circulación extracorpórea se realizó como se ha descrito para el Ejemplo 1, pero el tubo de flujo de sangre 40 en la columna de evaluación 31 preparado en el Ejemplo 1 se reemplazó por el tubo de flujo de sangre 40a con rendijas 41a que se muestra en la figura 4, en la columna de evaluación. El número de rendijas 41 era 4, y la tasa de apertura OR era del 42,4%.

35 **[0062]** Los valores medidos de la tensión arterial a los 5 minutos y 120 minutos después del inicio del tratamiento, y el valor de aumento de la presión se muestran en la Tabla 1. La velocidad lineal LV del flujo de sangre en las aperturas 41a se calculó como 5,7 cm/min.

Tabla 1

	Presión de admisión (mmHg)		Valor de aumento de presión
	5 minutos más tarde	120 minutos más tarde	
Ejemplo 1	43,7	41,0	0,94
Ejemplo Comparativo 1	34,0	89,3	2,41
Ejemplo 2	53,0	35,5	0,67

Aplicabilidad Industrial:

40

[0063] Esta invención presenta un aparato depurador de sangre que permite la depuración de sangre en un estado en el que los componentes de sangre es poco probable que se dañen durante la depuración de sangre circulatoria, ya que la subida de presión en la sangre se inhibe durante la depuración de sangre por la circulación extracorpórea.

45

50

55

60

REIVINDICACIONES

- 5 1. Columna de depuración de sangre que comprende un cilindro (3, 32), un primer cabezal (4, 33) que cierra un extremo del cilindro y que tiene un primer paso de sangre (7, 36) que comunica en el cilindro, un segundo cabezal (5, 34) que cierra el otro extremo del cilindro y que tiene un segundo paso de sangre (8, 37) que comunica en el cilindro, y un adsorbedor (6, 35) contenido en el cilindro, en la que se proporciona una primera placa de extremo (9, 38) en el extremo del cilindro del lado del primer cabezal; se proporciona una segunda placa de extremo (10, 39) en el extremo del cilindro del lado del segundo cabezal; se proporciona un tubo de flujo de sangre (11, 40) que se extiende desde la primera placa de extremo hasta la segunda placa de extremo y dotado de numerosas aperturas de flujo de sangre (12, 41) en la superficie circunferencial en la parte central del cilindro; el tubo de flujo de sangre comunica, en un extremo, con el primer cabezal y está cerrado en el otro extremo; no se forma aclaración entre la superficie circunferencial externa de la primera placa de extremo y la superficie circunferencial interna del cilindro; se forma un aclaramiento del flujo de sangre (15, 44) entre la superficie circunferencial externa de la segunda placa de extremo y la superficie circunferencial interna del cilindro; el adsorbedor se incluye entre la superficie circunferencial interna del cilindro y la superficie circunferencial externa del tubo de flujo de sangre, **caracterizada por que** el índice de apertura OR (%) que hace referencia al índice del área de apertura total TOA de las numerosas aperturas previstas en la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre sobre el área superficial SA de la parte del tubo de flujo de sangre opuesto al adsorbedor satisface una relación del $35\% \leq OR \leq 65\%$.
- 10
- 15
- 20 2. Columna de depuración de sangre según la reivindicación 1, en la que el adsorbedor es un agregado de fibras o granos.
- 25 3. Columna de depuración de sangre según la reivindicación 2, en la que el adsorbedor es un agregado de fibras o de granos.
- 30 4. Columna de depuración de sangre según la reivindicación 2, en la que el adsorbedor transporta una sustancia bioactiva.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Fig. 1

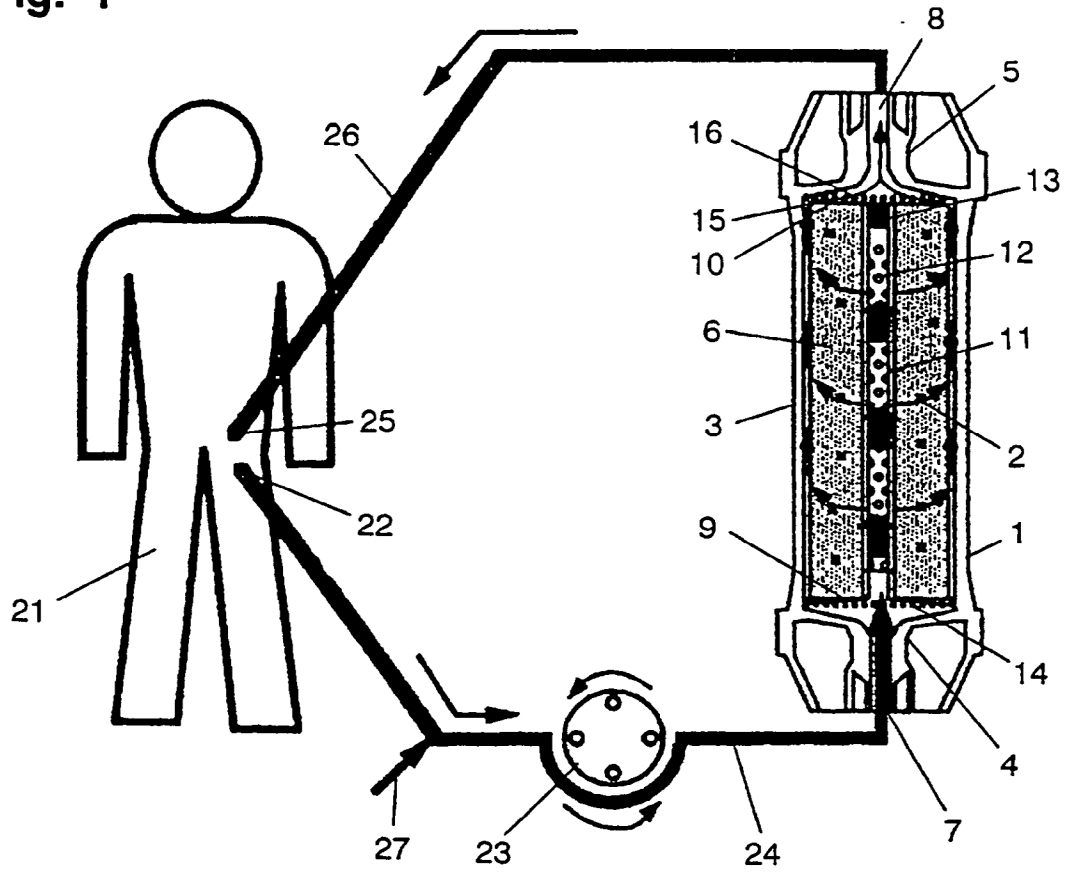


Fig. 2

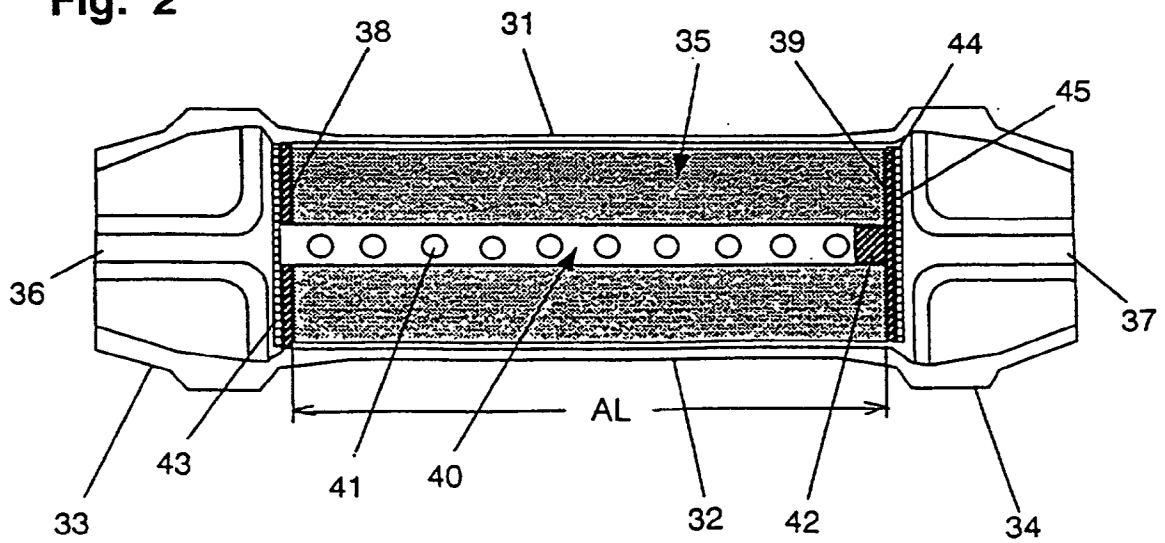


Fig. 3

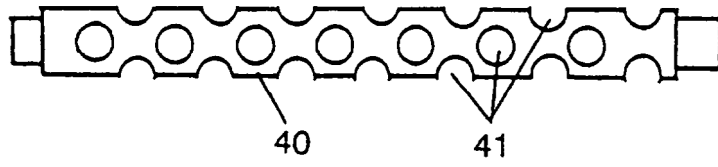


Fig. 4

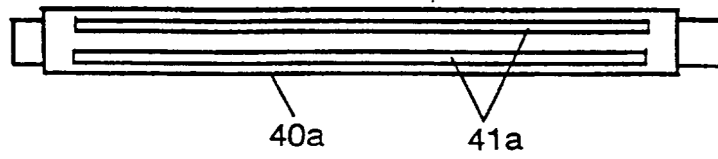


Fig. 5

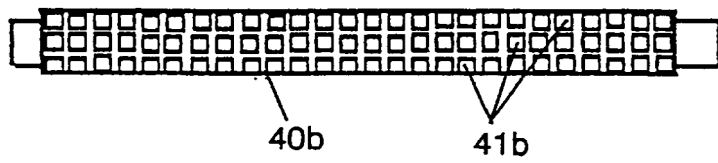


Fig. 6

