

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 849**

51 Int. Cl.:
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09712372 .3**
96 Fecha de presentación: **20.02.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2254619**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2010**

54 Título: **Diálisis de bioequivalencia**

30 Prioridad:
22.02.2008 DE 102008010691

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2012

73 Titular/es:
ARTCLINE GMBH (100.0%)
Schillingallee 68
18057 Rostock, DE

72 Inventor/es:
MITZNER, STEFFEN

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 849 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

Diálisis de bioequivalencia

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de trastornos de la composición de la sangre y trastornos de función de la sangre. Comprende etapas en las que se pone en contacto sangre o plasma sanguíneo de un paciente extracorporalmente con un segundo líquido (bioequivalente), en donde el segundo líquido es sangre o sangre modificada, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos. La invención se refiere además a dispositivos para llevar a cabo este procedimiento y al uso de un dispositivo de este tipo o de sangre o sangre modificada, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos, para el tratamiento de trastornos de la composición de la sangre y trastornos de función de la sangre.

10 La sangre es un órgano complejo, que comprende muchos componentes celulares y componentes del plasma distintos unos de otros y que se integran con otros sistemas propios del cuerpo. Entre los componentes celulares se encuentran además de eritrocitos leucocitos, entre otros, linfocitos (linfocitos B y linfocitos T, células NK, células NK/T), trombocitos, granulocitos (también designados como leucocitos de partícula polimórfica: neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos/macrófagos, células dendríticas, mastocitos y sus precursores (por ejemplo, células madre hematopoyéticas). En componentes del plasma son de citar, por ejemplo, sistemas complementarios, factores de coagulación, sustancias mensajeras como citoquinas y hormonas o sales. La composición de la sangre de individuos sanos se describe, por ejemplo, en "Labor und Diagnose" (Thomas 2000).

20 Muchas enfermedades cursan, por ejemplo, con alteraciones complejas de la composición de la sangre, iniciándose o bien manteniéndose de este modo procesos patofisiológicamente relevantes. Los intentos de corrección con medicamentos se limitan frecuentemente a la neutralización o bien normalización de factores individuales y por tanto no pueden conseguir frecuentemente el efecto normalizador clínico deseado. Lo mismo rige para la transfusión de sangre completa o bien componentes de la sangre así como procedimientos de tratamiento de sangre extracorporales convencionales, que por lo general provocan solo un gran cambio de la composición de la sangre, como por ejemplo la separación de una fracción total de la sangre, en donde se pierden además de sustancias que tienen que separarse (por ejemplo, toxinas) también sustancias valiosas (por ejemplo, en el intercambio de plasma). Otros procedimientos extracorporales llegan a la separación selectiva de sustancias dañinas individuales y actúan por tanto solo puntualmente (por ejemplo, adsorción específica).

Terapias con medicamentos

30 Las terapias con medicamentos representan una columna esencial en la medicina moderna. En la mayor parte de los casos el medicamento actúa a este respecto sistémicamente. Los agentes que actúan sistémicamente actúan a la sangre en tanto que el efecto del medicamento media por lo general en la sangre e influye en la composición de la sangre y/o función de la sangre. Este efecto es frecuentemente puntual, es decir, un medicamento soluciona un problema singular, por ejemplo, en equilibrar estados de déficit (aporte de electrolito en déficit de electrolito, aporte de glucosa en déficit de glucosa, sustitución de hormonas en déficit correspondiente y similares) o desencadena un mecanismo que ayuda a contraregularizar un problema patofisiológico (por ejemplo, anticoagulación en hipercoagulabilidad y lesiones en la pared de los vasos, inmunosupresión en procesos autoinmunes, aporte de anticuerpos neutralizantes en disfunciones inmunológicas).

40 Un campo de aplicación adicional de terapias con medicamentos lo representa la muerte – más o menos selectiva – de células propias de cuerpo nocivas (quimioterapia en tumores) u organismos ajenos al cuerpo (toma de antibióticos en infecciones). La composición y función de la sangre se puede modificar también por medio de factores de crecimiento de células sanguíneas (eritropoyetina, trombopoyetina, G-CSF, GM-CSF) en el sitio celular y con aportes de vitamina K en la parte de plasma.

45 Sin embargo, estas terapias puntuales frecuentemente no pueden conseguir por si solas el objetivo perseguido, sino que necesitan, por ejemplo, el efecto conjunto de sistemas propios del cuerpo. También el uso de anticuerpos neutralizantes con el objetivo de corregir concentraciones de toxina o de sustancias mensajeras patológicas, por ejemplo, anti-LPS, anti-TNF alfa etc. frecuentemente no es suficiente para la curación de una enfermedad. Una desventaja adicional de las terapias con medicamentos son los efectos no deseados de medicamentos que, por ejemplo, pueden ser agravantes y empeorar en caso no deseado el transcurso de la enfermedad o bien incluso pueden conducir a la muerte del paciente (por ejemplo, reacciones alérgicas y tóxicas, infecciones oportunistas tras quimioterapia o inmunosupresión, efectos no deseados de la activación de células inmunes).

Transfusiones de sangre/células de la sangre/plasma

Las transfusiones de sangre y plasma pertenecen a la terapia convencional de la medicina moderna. Se usan de forma intencionada para equilibrar de estados de déficit en la sangre de pacientes (citopenias, falta de volumen, déficit de factores de coagulación, entre otros). Además de las transfusiones de sangre completa se usan sobre todo concentrados de tipos de células sanguíneas individuales (concentrados de eritrocitos, trombocitos, granulocitos). Mientras que se aportan eritrocitos en anemias y trombocitos en trombopenias con riesgo de hemorragia, el campo de aplicación de donaciones de granulocitos se encuentra en el déficit de granulocitos (en caso extremo agranulocitosis) para el tratamiento de infecciones en pacientes neutropénicos. Con la incorporación de concentrados de granulocitos inducidos por esteroides o bien G-CSF con gran número de células se mejoraron los resultados clínicos en la transfusión de granulocitos (Stanworth 2005, Safdar 2004).

Se conocen procedimientos para el tratamiento del coma hepático en los que se extrae la sangre del paciente por completo del cuerpo del paciente y se reemplaza con solución de lactato de Ringer, por ejemplo, complementada con albúmina (lavado corporal total), y se rellena la circulación a continuación de nuevo con sangre normal. Se usan desde hace tiempo procedimientos en los que se reemplaza la sangre de un paciente por completo mediante transfusión sanguínea.

Las ventajas son la separación de sustancias tóxicas de la circulación y la incorporación de células frescas/sanas y componentes del plasma como factores de coagulación. La transfusión directa de donantes a receptores condujo a los mejores resultados, sin embargo no es práctico ya que deberían estar presentes varios donantes compatibles en todo tratamiento. Por tanto se debe usar sangre tratada con citrato o heparina lo que puede conducir a acidosis, hipercalemia, alto nivel de citrato e hiperamonemia así como a trastornos del equilibrio ácido-base en la sangre. En estudios de fallo hepático posteriores se comprobó una mala tasa de supervivencia. Las complicaciones extrahepáticas en el procedimiento incluyen aspiración, hemorragias, hipoglucemias, sepsis, broncoespasmos y nódulos cerebrales, frecuentemente con resultado de muerte.

En pacientes con neutropenia, disfunción neutrófila, con infecciones asociadas con cáncer o sepsis las transfusiones de granulocitos (GTx), de forma particular con dosis mayores, condujeron por ejemplo a una mejora de la tasa de supervivencia (Safdar 2004, Stanworth 2005). Las transfusiones de sangre alógena aumentan sin embargo el riesgo de fallo multiorgánico. La transfusión de leucocitos conlleva un potencial inmunosupresor que puede empeorar la situación clínica de pacientes con sepsis (Moore 1997, Gianotti 1993).

Procedimientos extracorporales

Como procedimientos de tratamiento extracorporales son de citar diálisis / filtración, intercambio de plasma / perfusión de plasma / adsorción de plasma, terapias con biorreactor o perfusión de órgano extracorporal.

Para una revisión sobre procedimientos de tratamiento de sangre extracorporales con distintas indicaciones se hace referencia a las siguientes publicaciones: *Akute Nierenversagen und Blutvergiftungen* (Ronco 1998), *Leberversagen* (van de Kerkhove 2004, Mitzner 2007), *Neurologische Autoimmunerkrankungen* (Lehmann 2006), *Fettstoffwechsel-Erkrankungen* (Blessing 2004), *Sepsis* (Bellomo 2005).

Los procedimientos de desintoxicación de sangre extracorporales, por ejemplo, en sepsis y fallos multiorgánicos influyen decisivamente en el curso clínico (Ronco 2003). Se usaron a este respecto hemofiltración, hemodiálisis, perfusión de plasma o de sangre completa por columnas adsorbentes (por ejemplo, carbón activo, polimixina B inmovilizada o DEAE) (Bellomo 2005). Se pueden separar citoquinas mediante hemofiltración/filtración en plasma en una cantidad considerable de la circulación de pacientes sépticos, aunque en algunos estudios no condujo necesariamente a un aumento significativo de la tasa de supervivencia (Cole 2002). Faltan todavía estudios controlados de mayor entidad, aunque con los datos disponibles se puede llegar a la conclusión de que tales procedimientos que pueden separar la mayor parte de las moléculas/partículas del plasma (por ejemplo, tratamiento con grandes volúmenes, filtración con grandes poros, plasmaféresis y adsorción) tienen un mayor efecto en el transcurso de la enfermedad que aquellos que conciernen sobre todo a moléculas menores solubles en agua (Busund 2002, Stegmayr 2003, Ronco 2002, Tetta 2003).

Se demostró que la hemoperfusión sobre carbón activo presenta efectos positivos en caso de intoxicación externa (Vale 1975). En coma hepático por distintas causas se usó el procedimiento desde 1972 con éxito variable (O'Grady 1988). Las resinas de intercambio de iones pueden formar de forma particular sustancias que se unen a proteína y usarse por tanto igualmente, por ejemplo, para el tratamiento de fallos hepáticos (Weston 1974).

Las desventajas más importantes de la hemoperfusión son la falta de selectividad, ya que también se da una adsorción de hormonas, vitaminas, inmunoglobulinas, medicamentos y otros componentes del plasma, así como una activación de la cascada de complementos, trombocitopenia y marginalización de leucocitos.

5 La hemodiálisis, sobre todos con membranas de poros grandes, por ejemplo la membrana de gran paso AN69 (poliacrilonitrilo, PAN), y una circulación de dializado cerrada con dializado tamponado con acetato estéril, se usó igualmente para el tratamiento de fallo hepático (Opolon 1976, Konstantin 1992). En este procedimiento se pueden separar también moléculas de tamaño medio con un peso molecular de hasta 5000 Dalton, pero no sustancias hidrófobas y/o unidas a proteínas tales como ácidos grasos de cadena corta o media, mercaptanos o bilirubina.

10 La hemodiasorción es un proceso en el que se hace circular la sangre a través de paquetes de membranas de diálisis, rodeados por una suspensión de partículas absorbentes finas, y constituye así esencialmente una combinación de un procedimiento de tamizado (diálisis) y una absorción. A este respecto se usó (Ash 1994) por ejemplo un sistema de diálisis con una suspensión absorbente en la que un equipo de diálisis con membrana de celulosa plana perfundió por una cara la sangre del paciente y por la otra cara un dializado de una mezcla de carbón activo y partículas de resina de intercambio de aniones.

15 Los sistemas de diálisis con membranas de fibras huecas y albúmina de suero humano al 20 % como medios de adsorción molecular (molecular adsorbent recirculating System, MARS) (Mitzner 2007) son igualmente conocidos para el tratamiento de trastornos de la composición de la sangre como en fallos hepáticos.

20 En el intercambio de plasma terapéutico (therapeutic plasma ex-change (TPE)) se centrifuga o filtra la sangre del paciente para separar las células de la sangre del plasma. El plasma del paciente se reemplaza luego con el plasma de donantes sanos, normalmente plasma congelado fresco (fresh frozen plasma, FFP), y este se transfunde con las células sanguíneas al paciente. El FFP se puede obtener y se puede manipular más fácilmente que la sangre completa lo que constituye una ventaja frente al intercambio de sangre completa. Se da una revisión en (Bambauer 1988). Hay sin embargo una elevada tasa de complicaciones, especialmente infecciones bacterianas, nódulos pulmonares y hemorragias. Con uso de plasma de citrato aparecen sin embargo diálisis y sustitución adicionales de convulsiones hipocalcémicas por calcio.

25 El uso terapéutico de biorreactores extracorporales ya tiene gran tradición. Conceptos basados en la ayuda extracorporal a órganos a base de células, se usaron con éxito en caso de fallo hepático agudo (Allen 2001, Demetriou 2004) y fallo renal agudo asociado con sepsis (Humes 2004).

30 En el estado de la técnica se puede proponer una perfusión de plasma extracorporal con uso de un biorreactor con células inmunomodulatorias (como células del endotelio, leucocitos, de células madre hemotopoyéticas por diferenciación de células o líneas derivadas de estos tipos de células), que adsorben sustancias inmunomodulatorias sobre receptores, o pueden liberar tales sustancias (documentos DE 198 31 873, WO 01/51068). También se propone una perfusión de plasma extracorporal de un biorreactor con fagocitos como granulocitos o monocitos/macrófagos, en la que se debe aprovechar funciones de granulocitos para limpiar mediante fagocitosis el plasma del paciente de sustancias dañinas y patógenos. Se cita un complemento de células en el biorreactor mediante algunas células individuales como hepatocitos o células del endotelio. Se propone usar, por ejemplo, líneas celulares o células diferenciadas de células madre hematopoyéticas.

35 Se presenta al especialista en la técnica el problema de proporcionar un procedimiento terapéutico o bien un sistema terapéutico que pueda analizar biosensorialmente la situación momentánea del paciente y pueda cambiarla para regularla a la vez de forma individual, específica, pero compleja y que comprenda la composición de la sangre.

40 El problema se resuelve con el objeto de las reivindicaciones. De forma particular se proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos de la composición de la sangre y trastornos de función de la sangre, que comprende etapas en las que se pone en contacto extracorporalmente sangre o plasma de sangre de un paciente con un segundo líquido (biocomponente), siendo el segundo líquido sangre o sangre modificada, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos.

45 De forma particular el bioequivalente comprende al menos $0,4 \times 10^{10}/l$ de leucocitos, de forma particular $1-200 \times 10^{10}/l$ de leucocitos, de estos al menos $0,2 \times 10^9/l$ de granulocitos, al menos $1,0 \times 10^9/l$ de trombocitos y al menos $1,0 \times 10^9/l$ de eritrocitos.

50 Preferiblemente el bioequivalente comprende de forma particular $1-100 \times 10^{10}/l$ de granulocitos, preferiblemente al menos $1,5 \times 10^{10}/l$ de granulocitos o al menos $3 \times 10^{10}/l$ de granulocitos. Preferiblemente el bioequivalente comprende $1,0 \times 10^9/l - 5 \times 10^{11}/l$ de trombocitos, de forma particular al menos $5 \times 10^9/l$ o al menos $1 \times 10^{10}/l$ de trombocitos. En una forma de realización preferida el bioequivalente comprende al menos $1,0 \times 10^9/l$ de eritrocitos,

de forma particular $5,0 \times 10^9/l$ - $8,0 \times 10^{12}/l$ de eritrocitos o $0,1$ - $8,0 \times 10^{12}/l$ de eritrocitos, pero normalmente $0,5$ - $6,0 \times 10^{12}/l$ de eritrocitos. Tales valores se consiguen debido a la gran cantidad de eritrocitos en sangre pero también con una fuerte reducción de eritrocitos.

5 Se ha comprobado en el marco de la invención que el uso de sangre o sangre modificada, que comprende de forma particular los tipos de células de granulocitos y trombocitos en mayor concentración, actúa de forma sorprendente sobre el resultado clínico. Con el uso de sangre modificada en lugar de tipos de células individuales como se asegura en el estado de la técnica, el bioequivalente está en la situación de proporcionar todas las funciones de órganos esenciales de la sangre sana para el tratamiento de trastornos de la composición y/o trastornos de la función de la sangre del paciente.

10 Por tanto es especialmente preferido que el bioequivalente comprenda también cantidades significativas de linfocitos y/o monocitos (monocitos/macrófagos). Deberían estar presentes todos los tipos de células que aparecen en la sangre sana, pudiendo variar no obstante las concentraciones de las concentraciones normales en sangre. En una forma de realización preferida el bioequivalente comprende al menos $0,4 \times 10^1/l$, más preferiblemente $2,0 \times 10^{10}/l$ de linfocitos y de forma particular al menos $1,0 \times 10^8/l$ de linfocitos. En una forma de realización preferida el
15 bioequivalente comprende al menos $1,0 \times 10^8/l$ de monocitos.

Se usa preferiblemente un volumen del bioequivalente de aproximadamente 100 ml a aproximadamente 20 l, de forma particular aproximadamente 200 ml, aproximadamente 500 ml, aproximadamente 2 l, o aproximadamente 5 l.

20 En una forma de realización de la invención el bioequivalente comprende además plasma de sangre. Este puede contener factores esenciales para el tratamiento de trastornos de la función y trastornos de la composición, suplementándose por ejemplo factores de plasma fallidos de la sangre del paciente. También se impide una dilución de factores de plasma de importancia de la sangre del paciente. De forma alternativa el plasma de la sangre puede reemplazarse parcial o completamente en la sangre modificada con solución salina fisiológica o un tampón biocompatible, por ejemplo, puede ser significativo el enriquecimiento selectivo de factores de plasma individuales en determinadas situaciones de enfermedad. Esto depende de la situación del paciente y de incompatibilidades
25 eventuales de la sangre del donante y de la sangre del paciente.

30 Como bioequivalente se designa en el marco de la invención sangre o sangre modificada de un donante sano, que puede asumir y/o complementar en el marco de un tratamiento extracorporal de sangre o plasma de sangre una función de órgano del paciente de este paciente, en el sentido de un trasplante de órgano auxiliar temporal. El bioequivalente proporcionado por la invención conserva esencialmente las propiedades resultantes de la
35 complejidad de la sangre completa como órgano y es funcionalmente idéntico –parcial o completamente- a la sangre completa. De forma particular el bioequivalente debe posibilitar a la sangre completa la adsorción o neutralización bioespecífica similar. Una modificación de la sangre completa debería influir en esta propiedad tan poco como sea posible, preferiblemente nada. Con la modificación se refuerzan preferiblemente propiedades favorables deseadas (por ejemplo, con aumento del estado de actividad o de la concentración de componentes de plasma individuales o tipos de células), atenuándose propiedades no favorables ni deseadas (por ejemplo, por reducción de determinados componentes de plasma o tipos de células, modificación del volumen). La sangre completa es propiamente un bioequivalente en el sentido de esta definición, en el que el grado de modificación es nulo. Una fuente típica para bioequivalentes son los donantes de sangre humanos. La modificación puede realizarse, entre otros, mediante adiciones, paso por adsorbentes, procesos de filtración o separación así como procesamiento físico o químico.

40 El bioequivalente puede comprender sangre, que está modificada por restricción de volumen (por ejemplo, extracción de plasma parcial), enriquecimiento en fracción de leucocitos (por ejemplo, por etapas de centrifugación adecuadas), agotamiento de leucocitos (o agotamiento de tipos de leucocitos individuales, por ejemplo de linfocitos B), agotamiento de eritrocitos, agotamiento de anticuerpos, irradiación, inhibición de la coagulación y/o estabilización.

45 Un agotamiento de anticuerpos puede ser ventajoso, por ejemplo, para evitar efectos secundarios tales como fallo pulmonar asociado con transfusión. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante adsorción de anticuerpos en una columna de proteína A o proteína G.

50 Para facilitar un almacenamiento de la sangre se pueden incorporar estabilizantes (por ejemplo, tampón o soluciones de nutrientes de células) y sustancias que inhiben la coagulación (por ejemplo, soluciones a base de citrato como por ejemplo solución de ACD (ácido-citrato-dextrosa, una solución de ácido cítrico, citrato de sodio y D-glucosa en agua). Para el tratamiento de algunas enfermedades, por ejemplo, en sepsis, puede ser también ventajoso acondicionar la sangre modificada, por ejemplo, preestimar con LPS.

Preferiblemente en la sangre modificada están enriquecidos granulocitos y trombocitos. El bioequivalente se puede obtener, por ejemplo, mediante plasmaféresis, por ejemplo, la formación de granulocitos se puede fomentar con

aporte previo de estimulantes como G-CSF o esteroides. La sangre modificada puede ser un concentrado de granulocitos o una capa leucoplaquetaria (*Buffy Coat*). Se conocen en el estado de la técnica procedimientos para la obtención de un concentrado de granulocitos o una capa leucoplaquetaria (*Buffy Coat*).

5 La sangre o sangre modificada usada en el marco de la invención se escoge y/o controla preferiblemente según los criterios para una transfusión de sangre (por ejemplo, igualdad de grupos sanguíneos). El donante debería estar sano. Normalmente se comprueba en los donantes de sangre la presencia de patógenos de enfermedades, lo que también aplicaría en lo que respecta a esta invención. Normalmente se usa el procedimiento en humanos, es decir, tanto paciente como también receptor son humanos, pero básicamente también es posible un uso en animales.

10 Con el uso de sangre completa sana o bien un extracto bioequivalente adecuado (bioequivalente) en un sistema extracorporal, comunicante con la sangre del paciente o plasma de sangre para el tratamiento de trastornos de la función de la sangre y de la composición de la sangre se amplía el volumen de sangre o de plasma efectivo del paciente, de modo que las toxinas en circulación (a) se rebajan por debajo de un límite crítico o bien (b) se adsorben/neutralizan biospecificamente en el bioequivalente. El bioequivalente puede reaccionar adicionalmente (c) como órgano completo activo, y reacciona de forma compleja a estímulos dañinos. Tiene lugar una biocomunicación compleja entre sangre completa / bioequivalente por una parte y sangre del paciente por otra parte. 15 En el marco de este intercambio de información bioquímico (I) el bioequivalente "aprende" sobre el estado de enfermedad del paciente y (II) el bioequivalente supera la rigidez de comunicación o bien regula la comunicación fallida en la sangre del paciente. Tiene lugar una normalización también del marco de toxinas complejas o bien bioprocesamiento adecuado, con lo que se genera un medio que hace posible procesos regenerativos de órganos y 20 en los que se estabiliza el estado de salud del paciente.

Con biocomunicación compleja se entiende la totalidad del intercambio de señales bioquímicas, físicas y similares que tienen lugar en y con bioequivalente. A estas pertenecen comunicación célula-célula (por contacto directo, por ejemplo, por receptores e indirectamente mediante sustancias mensajeras), comunicación célula-plasma y comunicación plasma-plasma. Alteraciones de la composición del bioequivalente por contacto con la sangre o 25 plasma del paciente conlleva por lo general una biocomunicación compleja modificada. Esto puede iniciar reacciones de respuesta y procesos que conducen a una contrarregulación.

En el procedimiento de acuerdo con la invención no deben aportarse las células del bioequivalente al cuerpo del paciente. Esto se puede conseguir en una forma de realización en la que el procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo de modo que comprenda etapas en las que

30 a) se alimenta plasma sanguíneo obtenido de la sangre de un paciente al bioequivalente (bien simultáneamente a su obtención o bien más tarde),

b) mediante una etapa de filtración el plasma sanguíneo modificado se separa de las células del bioequivalente, para que de este modo se pueda administrar de nuevo a la sangre del paciente.

A este respecto el plasma sanguíneo de la sangre del paciente pudo obtenerse, por ejemplo, mediante la aplicación de un gradiente de presión a través de una membrana semipermeable. Es posible una obtención igualmente mediante centrifugación o plasmáfesis. Se conocen procedimientos y dispositivos adecuados en el estado de la técnica. La variante preferida es la separación de plasma en membrana con uso de un separador de plasma de fibra hueca de un solo uso (por ejemplo, con uso del equipo BM25 de Baxter/Edwards y de un filtro de plasma de membrana PF 1000 de Gambro AB, Lund).

40 En otra forma de realización de la invención se ponen en contacto sangre del paciente o plasma de sangre del paciente con el bioequivalente, separándose entre sí la sangre del paciente o plasma sanguíneo del paciente y el bioequivalente con una membrana semipermeable, permeable al plasma.

Preferiblemente el límite de exclusión de los poros de la membrana de una membrana semipermeable usada en el marco de la invención, que es permeable para el plasma, pero no para las células, se encuentra entre 45 aproximadamente 5.000 Dalton como mínimo y como máximo en un diámetro de poro promedio de aproximadamente 0,8 µm. Con las propiedades de la membrana (tamaño de poro promedio, materiales poliméricos, arquitectura de la membrana) se puede llevar a cabo con regularización la influencia sobre el intercambio de sustancias e información transmembranal. Una membrana típica tiene un diámetro de poro promedio de aproximadamente 0,2 µm.

50 La membrana puede ser, por ejemplo, una membrana de fibra hueca o una membrana plana. La membrana puede ser una membrana recubierta por uno o por los dos lados o no recubierta. Materiales de los que puede estar compuesta la membrana son, por ejemplo, policarbonato, PE, PTFE, polipropileno o nylon. Un separador de plasma

de membrana preferido se compone, por ejemplo, de fibras huecas de polipropileno y presenta una superficie de membrana efectiva por el lado de la sangre entre 0,1 y 0,5 m².

5 Debido a que en el sistema de acuerdo con la invención – a diferencia de los sistemas de diálisis convencionales – se usan por la parte del dializado sangre o un bioequivalente, se prefiere que la membrana sea biocompatible al menos por este lado (es decir, no sea tóxica o bien no active células de la sangre que se encuentren ahí), preferiblemente lo es por ambos lados. Para ello se pueden incorporar recubrimientos de membrana, por ejemplo, recubrimientos de sustancias biológicamente activas (como inhibidores de coagulación, proteínas) o sustancias bioinertes (como metales o materiales cerámicos).

10 Debido a que las células del bioequivalente no se llevan al paciente es posible una irradiación de estas células pero no se requiere necesariamente.

15 Preferiblemente la sangre del paciente o el plasma de sangre del paciente se mueve direccionalmente en un circuito extracorporeal y/o el bioequivalente se mueve de forma direccional. A este respecto es posible tanto un movimiento contrario como también un movimiento paralelo, es decir, los dos líquidos se conducen en direcciones contrarias a lo largo de la membrana de separación (flujo contracorriente) o en flujo en paralelo. Entre otras condiciones se debería asegurar que se pone en contacto sangre del paciente o plasma de sangre del paciente en condiciones adecuadas (al igual que para el cultivo celular) y tiene lugar durante un tiempo adecuado para conseguir la mejora de los trastornos de función de la sangre tras incorporación de la sangre del paciente / plasma de sangre del paciente tratada.

20 Se debe observar que el procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo cuando la sangre del paciente o el plasma de la sangre del paciente se combinan en un circuito extracorporeal con la circulación del paciente o bien separada de esta, por ejemplo, tras obtención del plasma de la sangre del paciente, por ejemplo, mediante plasmaféresis, incubación del plasma con el bioequivalente, separación de al menos los componentes celulares del bioequivalente antes de la infusión en el paciente.

25 La forma de realización de la invención en la que la sangre del paciente o plasma de la sangre del paciente y el bioequivalente se separan uno de otro por medio de una membrana semipermeable, permeable al plasma, resuelve el problema de poner en contacto la sangre del paciente con el bioequivalente, de modo que por una parte es posible una biocomunicación compleja entre sangre sana y enferma y por otra parte un control sobre el intercambio y preferiblemente también se puede realizar una posible separación completa de los sistemas en cualquier momento, pudiendo esto conseguir la neutralidad del equilibrio de volumen sin alteración de la homeostasis de volumen del paciente.

30 Al mismo tiempo la membrana representa una barrera de seguridad para los pacientes (por ejemplo, contra reacciones alérgicas mediadas por células, infecciones, traspaso de células con inducción subsiguiente de daños a órganos, por ejemplo fallo pulmonar agudo, etc.).

35 Como espacio de bioequivalente se designa en el marco de la invención el espacio dispuesto extracorporealmente, en el que se encuentra el bioequivalente durante el tratamiento. El espacio de bioequivalente está separado de la sangre del paciente en una forma de realización por una membrana semipermeable. Por la membrana se comunican entre sí sangre del paciente (plasma) y bioequivalente. La conexión del espacio de bioequivalente y sangre del paciente (plasma) es reversible y se puede conseguir en cualquier momento.

40 Se pueden regular/contrarrestar de este modo preferiblemente los siguientes resultados no deseados potenciales de la comunicación:

- a) desarrollo o refuerzo de propiedades no deseadas, potencialmente dañinas para el paciente del bioequivalente,
- b) entrada de detritus celular desde el espacio del bioequivalente en el paciente,
- c) entrada de productos celulares/componentes del plasma dañinos en el paciente,
- d) pérdida de productos celulares/componentes del plasma usuales del paciente.
- 45 e) inestabilidad hemodinámica del paciente por pérdida de volumen.

Para poder influir sobre estos parámetros desde el exterior es útil realizar un registro del estado del bioequivalente y/o de la sangre del paciente/plasma de la sangre del paciente, por ejemplo, mediante procedimientos químicos o

físicos de laboratorio. Estos pueden realizarse de manera regular y es importante en todas la formas de realización de la invención.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención se trata, en una forma de realización, de un procedimiento de tratamiento de sangre extracorporal, que puede llevarse a cabo en la cama del paciente para la corrección de modelos de sustancias tóxicas complejas mediante

a) empobrecimiento de sustancias tóxicas/reducción del influjo de principios dañinos mediante dilución y/o

b) adsorción/neutralización bioespecífica en el espacio del bioequivalencia y/o

c) contrarregulación bioactiva que media con el bioequivalente mediante

d) análisis en línea biosensórico complejo entre sangre del paciente y el bioequivalente terapéutico

10 e) biocomunicación compleja controlada a través de membrana

en el sistema de dos compartimentos separados por membrana (circulación de sangre extracorporal y espacio de bioequivalencia).

El procedimiento de acuerdo con la invención se designa también como diálisis de bioequivalencia (bioequivalence dialysis, BED), diálisis de desequilibrio-sangre completa (DVD) o diálisis de biosistema (BSD).

15 En el marco de la presente invención un trastorno de composición de la sangre o trastorno de función de la sangre puede ser, por ejemplo, sepsis o choque séptico, de forma particular en la fase de inmunoparálisis, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, inmunodeficiencia o una enfermedad infecciosa o estar relacionada con estas. Un campo de aplicación del procedimiento de acuerdo con la invención es por tanto, por ejemplo, la terapia de sepsis. En estadios de sepsis avanzados (sepsis grave y choque séptico) se encuentra presente un trastorno de
20 composición de la sangre y de función de la sangre. Un elemento central de este trastorno es la inmunoparálisis (también Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome, CARS) (Oberholzer 2001). Se demostró que el perjuicio funcional de neutrófilos o monocitos como componentes centrales del sistema inmune congénito está asociado claramente con una mortalidad creciente en estadios avanzados de sepsis y choque séptico (Docke 1997, Caille 2004, Ploder 2006, Kaufmann 2006).

25 En el marco de la presente invención se proporciona también un dispositivo para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, que comprende dos espacios separados por una o varias membranas semipermeables, de los que uno es adecuado para la acogida de sangre del paciente o plasma de la sangre y el segundo para la acogida del bioequivalente. Esta idoneidad resulta particularmente de que la membrana, como se señaló anteriormente, es biocompatible, sobre todo (también) el lado de membrana que está en contacto con el bioequivalente. En una forma
30 de realización de la invención el dispositivo es un dispositivo de diálisis convencional, que está equipado con una membrana semipermeable, que es biocompatible al menos por el lado que está en contacto con el bioequivalente. El dispositivo puede comprender ya bioequivalente en el segundo espacio (el espacio de bioequivalencia). El dispositivo es preferiblemente un dispositivo como se muestra en la figura 1 y comprende los componentes representados ahí de forma esquemática. De forma particular el dispositivo de acuerdo con la invención puede
35 comprender un monitor MARS (Gambro AB) y un equipo BM11 y BM14 (Baxter/Edwards). En una forma de realización especial el volumen del segundo espacio es variable, encontrándose preferiblemente entre 100 ml y 20 ml.

La invención muestra también el uso de un dispositivo de acuerdo con la invención para el tratamiento de un trastorno de composición de la sangre o trastorno de función de la sangre.

40 Un objeto adicional de la invención es el uso de sangre o un líquido obtenido de ésta, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos y cuyas configuraciones preferidas se describieron anteriormente (bioequivalente), para el tratamiento de un trastorno de composición de la sangre o trastorno de función de la sangre, o para la preparación de un medicamento o producto medicinal para el tratamiento de un trastorno de composición de la sangre o trastorno de función de la sangre. En este tratamiento se ponen en contacto extracorporalmente, como se describió
45 anteriormente, sangre o plasma de sangre de un paciente con el bioequivalente.

En el marco de la presente invención se describe por vez primera cómo se efectúa una ampliación efectiva del espacio del órgano de la sangre, sin que se deban asumir posibles efectos secundarios como alergias o infecciones mediadas por células y daños en tejidos. A este respecto, la función de la sangre como órgano líquido complejo se

usa por vez primera terapéuticamente de forma extracorporeal y reversible. Se consigue una suavización de los cuadros de estado patológicos complejos en la sangre de pacientes. Desde el punto de vista médico la ventaja se encuentra en una nueva dimensión cualitativa y cuantitativa del cambio de estado de la sangre del paciente, que clínicamente pone de manifiesto mejores resultados clínicos frente al estado de la técnica convencional.

5 El aprendizaje de acuerdo con la invención se distingue del estado de la técnica también en que no solo se asimila inductivamente, sino deductivamente. Esto significa que no se definen componentes de solución de células individuales para problemas individuales, o que la combinación construida aleatoriamente de componentes individuales deba conducir a una solución del sistema (como por ejemplo en biorreactores de células hepáticas o en los sistemas propuestos en las solicitudes DE 195 19065, DE 198 31 873 o WO 01/51068), sino que un biosistema
10 completo, biológicamente definido como unidad funcional, conocido en general (sangre) se usa bien sin modificación o bien con modificación particularizada desde el estado general (sangre completa normal). Con "cambio particularizado" se debe entender que la sangre completa se prepara con los requerimientos específicos del tratamiento posterior, como se señaló anteriormente.

A continuación se ilustra la invención mediante ejemplos que sin embargo no deben entenderse como limitativos.

15 Ejemplo

Se trataron diez pacientes de cuidados intensivos con choque séptico respectivamente dos veces con el procedimiento de acuerdo con la invención. Tras la adecuada identificación de los pacientes se invitó a donar a donantes de sangre del mismo grupo sanguíneo que los pacientes a través del departamento de transfusión de la clínica. Tras la estimulación previa del donante con metilprednisolona se llevó a cabo en el día siguiente la
20 extracción de células del donante (centrifugación con gradientes de densidad con almidón de hidroxietilo (HAES) / citrato según protocolo estándar de transfusión para la donación de granulocitos). Las veinte donaciones de células obtenidas de este modo contenían entre $1,4$ y $3,4 \times 10^{10}$ granulocitos por litro, entre $1,5$ y $4,5 \times 10^{12}$ eritrocitos por litro y entre $1,3$ y $7,1 \times 10^{11}$ trombocitos por litro, es decir, se irradió el bioequivalente y luego se llevó a cabo directamente el tratamiento durante seis horas en la cama del paciente.

25 Para ello se cargaron las células en un sistema biorreactor, en el que las células podrían circular por un sistema de tubos y recipientes (ilustrado mediante una bomba de tubo-rodillos) (figura 1). En una segunda parte del aparato se condujo sangre del paciente con sepsis a través de un filtro de plasma, de este modo se separó una parte del plasma sanguíneo del flujo de sangre (separación de plasma). Este plasma separado se alimentó en línea al bioequivalente en circulación. En la misma relación de volumen frente a tiempo se separa plasma del bioequivalente
30 mediante separación del plasma (mediante un segundo filtro de plasma) y se alimenta de nuevo a la sangre del paciente. Para evitar la coagulación sanguínea en el sistema extracorporeal se llevó a cabo una anticoagulación con heparina. La sangre/plasma/bioequivalente que se encuentra en el sistema biorreactor se conservó mediante calentamiento del equipo antes del excesivo enfriamiento (es decir a una temperatura de aproximadamente 34 a 37° C). La sangre del paciente fluyó con 150 - 200 ml/min, el flujo de plasma fue de aproximadamente 20 - 35 ml/min, el bioequivalente circuló con 200 ml/min. Después de seis horas se finalizó el tratamiento. Se retiró el sistema biorreactor, se retiró igualmente el bioequivalente o se usó para el análisis de laboratorio. El segundo tratamiento tuvo lugar después de un día de descanso (es decir, dos tratamientos en el periodo de 72 horas) y se llevó a cabo de forma análoga al primero.

40 Todos los pacientes toleraron bien los tratamientos. De forma sorprendente mejoró ya durante el tratamiento la situación de choque circulatorio de los pacientes a la vez que se pudo reducir de forma significativa el apoyo medicamentoso con catecolaminas a la circulación (figura 2).

En el transcurso de los siguientes 28 días se mejoró el choque séptico y la situación de fallo multiorgánico en la mayor parte de los pacientes (marcador de inflamación en caída, por ejemplo, para la proteína c-reactiva, procalcitonina, véanse las figuras 3, 4). La inmunocompetencia celular de los pacientes mejoró de forma significativa
45 (aumento de los valores HLA-DR de cada monocito, figura 5). Finalmente se redujo el número y la gravedad de fallos de órganos asociados (evaluación de fallo de órgano SOFA en disminución, figura 6).

Las tasas de supervivencia eran, en comparación con las valoraciones predictivas de supervivencia, sorprendentemente altas: siete pacientes sobrevivieron durante al menos 28 días y seis pudieron abandonar el hospital. Con la valoración de Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II se pronosticaron solo 2 -
50 3 supervivencias en hospital.

Leyenda de los dibujos

Fig. 1: representación esquemática de una equipo de tratamiento de acuerdo con la invención preferido (representado con llenado del equipo). Línea oscura: circulación de sangre extracorporal del paciente/tubo de sangre (1). Línea clara: flujo de plasma tras separación del plasma de la sangre del paciente o bien del tubo de bioequivalente/plasma (2). Línea a trazos: espacio de bioequivalente / tubo de circulación de células (3).

La bolsa de células (4) representa la fuente de células del bioequivalente. Este compuesto se separa durante el tratamiento. BM11 (5) y BM14 (6) son equipos fabricados por la compañía Baxter/Edwards (véase anteriormente), y estos equipos son comercializados también conjuntamente y designados como BM25, el monitor MARS (7) lo fabrica Gambro, Rostock. Se pueden usar también otros equipos, por ejemplo, también centrífugas de células que son adecuadas para separar plasma de células. Los equipos además de la filtración asumen también el objetivo de controlar dado el caso la presión y/o la temperatura y activar la circulación (por ejemplo, mediante bombas de rodillos). La aclimatación térmica se puede conseguir, por ejemplo, con la unidad de calentamiento del monitor MARS (bolsa de calentamiento (8)). El módulo de células (9) designa un espacio de expansión y sedimentación para las células. El filtro de células I (10) y el filtro de células II (11) son preferiblemente filtros de plasma de membrana de fibras huecas que retienen las células del bioequivalente. Se puede usar, por ejemplo, PF1000N (Gambro). El filtro de células II no es necesario sino que en principio se puede usar por motivos de seguridad una unidad de filtro redundante de igual configuración que el filtro de células I. En la bolsa de residuos (12) se reúne en el llenado del sistema el líquido presente en el aparato y reemplazado luego por el bioequivalente. Este compuesto se separa durante el tratamiento. (13) tubo de infusión de células; (14) PF1000N; (15) heparina; solución de imprimación: solución de HF heparinizada.

Fig. 2: necesidad de catecolamina en pacientes con sepsis antes y después del tratamiento de acuerdo con la invención: caída significativa de la necesidad de noradrenalina con presión sanguínea estable.

Fig. 3: transcurso de 28 días del valor de la proteína c-reactiva (CRP) en diez pacientes con choque séptico (a partir del día del primer tratamiento con el procedimiento de acuerdo con la invención, d = días de estudio). Reducción significativa de valores patológicos altos en la dirección a valores normales durante el periodo de tiempo ilustrado.

Fig. 4: transcurso de 28 días del valor de procalcitonina (PCT) en diez pacientes con choque séptico (a partir del día del primer tratamiento con el procedimiento de acuerdo con la invención). Reducción significativa de valores patológicos en el intervalo de valor normal durante el periodo de tiempo ilustrado.

Fig. 5: transcurso de 28 días del valor de antígeno de leucocitos humanos (HLA)-DR (molécula de HLA-DR de cada monocito) en diez pacientes con choque séptico (a partir del día del primer tratamiento con el procedimiento de acuerdo con la invención). Aumento significativo de valores patológicos en el intervalo de valor normal durante el periodo de tiempo ilustrado.

Fig. 6: transcurso de 28 días de la evaluación de fallo de órgano secuencial (SOFA) –valoraciones en diez pacientes con choque séptico (a partir del día del primer tratamiento con el procedimiento de acuerdo con la invención). Reducción significativa de valores patológicos en dirección a valores normales durante el periodo de tiempo ilustrado.

Referencias

1. Thomas L (Autor) Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellsch.mbH, Frankfurt/Main, 5ª edición. 2000 (ISBN 3-9805215-3-2)
2. Ronco C, Bellomo R (Autor): Critical Care Nephrology. Kluwer Academic Publishers Dordrecht, Boston, Londres 1998 (ISBN 0-7923-4610-6)
3. van de Kerkhove MP y col. Clinical application of bioartificial liver support Systems. Ann Surg. 2004 ; 240: 216-30
4. Mitzner SR. Albumin dialysis: an Update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2007 ; 16: 589-95
5. Lehmann HC y co. Plasma exchange in neuroimmunological disorders: part 2. Treatment of neuromuscular disorders. Arch Neurol. 2006; 63: 1066-71

6. Blessing F y col. Heparin-mediated extracorporeal low-density lipoprotein precipitation: rationale for a specific adjuvant therapy in cardiovascular disease. *Transfus Apher Sei.* 2004;30:255-66
7. Bellomo R y col: Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs* 2005; 28:450-8
- 5 8. Ronco C, Inguaggiato P, D'Intini V, Cole L, Bellomo R, Poulin S, Bordoni V, Crepaldi C, Gastaldon F, Brendolan A, Trairak P, Khajohn T: The role of extracorporeal therapies in sepsis. *J Nephrol.* 16 Suplemento 7: S34-S41, 2003.
9. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, Ronco C: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med.* 30:100-106, 2002.
10. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med.* 28 (10) :1434-1439, 2002.
- 10 11. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, Norda R, Rydval A, Vikerfors T: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 31(6) :1730-1736, 2003.
12. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, Dan M, Irone M, La Greca G, Inguaggiato P, Maggiore U, De Nitti C, Wratten ML, Ricci Z, Tetta C: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med.* 30 (6): 1250-1255, 2002.
- 15 13. Tetta C, Bellomo R, Ronco C: Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: recent new trends. *Artif Organs* 27 (3): 202-213, 2003.
14. Vale JA, Rees AJ, Widdop B, Goulding R: Use of charcoal haemoperfusion in the management of severely poisoned patients. *Br med J I* (1975) 5-9
- 20 15. O'Grady JG, Gimson AES, O'Brien CJ, Puckneil A, Hughes RD, Williams R: Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterol* 94 (1988) 1186-1192
16. Weston MJ, Gazzard BG, Buxton BH, Winch J, Flax H, Machado AL, Williams R: Effects of haemoperfusion through charcoal or XAD-2 resin on an animal model of fulminant liver failure. *Gut* 15 (1974) 482-486
- 25 17. Opolon P, Rapin JR, Huguet C, Granger A, Delorme ML, Boschhat M, Sausse A: Hepatic failure coma (HFC) treated by polyacrylonitrile membrane (PAN) hemodialysis (HD) . *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22 (1976) 701-708
18. Konstantin P, Chang J, Otto V, Brunner G: Artificial liver. *Artif Organs* 16 (1992) 235- 242
19. Ash SR: Hemodiabsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites. *Artif Organs* 18 (1994) 355-362 20. Bambauer R: *Therapeutischer Plasmaaustausch und verwandte Plasmaseparationsverfahren.* Schattauer, Stuttgart, Nueva York, 1988, 182-189
- 30 21. Stanworth SJ, Massey E, Hyde C, Brunskill S, Lucas G, Navarrete C, Marks DI: Granulocyte transfusions for treating infections in patients with neutropenia or neutrophil dys-function. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3): CD005339, 2005
- 35 22. Safdar A, Hanna HA, Boktour M, Kontoyiannis DP, Hachem R, Lichtiger B, Freireich EJ, Raad II: Impact of high-dose granulocyte transfusions in patients with Cancer with candidemia: retrospective case-control analysis of 491 episodes of *Candida* species bloodstream infections. *Cancer* 101:2859-2865, 2004.
23. Oberholzer A y col. Sepsis Syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock.* 2001; 16: 83-96
24. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W: Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med.* 3(6) .678-681, 1997.

25. Caille V, Chiche JD, Nciri N, Berton C, Gibot S, Boval B, Payen D, Mira JP, Mebazaa A: Histocompatibility leukocyte antigen-D related expression is specifically altered and predicts mortality in septic shock but not in other causes of shock. *Shock* 22:521-526, 2004.
- 5 26. Ploder M, Pelinka L, Schmuckenschlager C, Wessner B, Ankersmit HJ, Fuerst W, Redl H, Roth E, Spittler A: Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha production and not monocyte human leukocyte antigen-DR expression is correlated with survival in septic trauma patients. *Shock* 25:129-134, 2006.
27. Kaufmann I, Hoelzl A, Schliephake F, Hummel T, Chouker A, Peter K, Thiel M: Polymorphonuclear leukocyte dysfunction Syndrome in patients with increasing sepsis severity. *Shock* 26:254-261, 2006.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento ex vivo para el tratamiento de trastornos de la composición de la sangre y trastornos de función de la sangre, que comprende etapas en las que se pone en contacto sangre o plasma sanguíneo de un paciente extracorporalmente con un segundo líquido (bioequivalente), caracterizado porque el segundo líquido es sangre o sangre modificada, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el bioequivalente comprende al menos 0,2-100 x 10¹⁰/l granulocitos, al menos 1,0 x 10⁹/l trombocitos y al menos 1,0 x 10⁹/l eritrocitos.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el bioequivalente comprende además linfocitos y/o monocitos.
- 10 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el bioequivalente comprende además plasma sanguíneo y/o solución salina fisiológica o una solución tampón adecuada.
- 15 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el bioequivalente comprende sangre, que está modificada por medio de disminución de volumen, enriquecimiento de la fracción de leucocitos, agotamiento de leucocitos, agotamiento de eritrocitos, agotamiento de anticuerpos, irradiación, inhibición de la coagulación y/o estabilización.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el bioequivalente comprende un concentrado de granulocitos o es una capa leucoplaquetaria (*Buffy Coat*).
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, que comprende etapas en las que
- 20 a) plasma sanguíneo obtenido de la sangre de un paciente se alimenta al bioequivalente, bien simultáneamente a su obtención o bien más tarde,
- b) mediante una etapa de filtración el plasma sanguíneo modificado se separa de las células del bioequivalente, para poder administrarlo de este modo de nuevo a la sangre del paciente.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el plasma sanguíneo de la sangre del paciente se obtuvo mediante la aplicación de un gradiente de presión a través de una membrana semipermeable.
- 25 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la sangre del paciente o el plasma sanguíneo del paciente y el bioequivalente se separan unos de otros por medio de una membrana semipermeable, permeable al plasma.
10. Procedimiento según las reivindicaciones 8 a 9, caracterizado porque la membrana es biocompatible al menos por la cara que está en contacto con el bioequivalente.
- 30 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sangre del paciente o el plasma sanguíneo del paciente se pone en movimiento direccional en un circuito extracorporal y/o el bioequivalente se mueve de forma direccional.
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sangre del paciente o el plasma sanguíneo del paciente se separa en un circuito extracorporal de la circulación del paciente.
- 35 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el trastorno de composición de la sangre o el trastorno de función de la sangre es sepsis o choque séptico, de forma particular en la fase de parálisis inmunitaria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, inmunodeficiencia o una enfermedad infecciosa o está relacionado con ellas.
- 40 14. Dispositivo adecuado para la realización de un procedimiento para el tratamiento de trastornos de composición de la sangre y trastornos de función de la sangre, que comprende etapas en las que se pone en contacto sangre o plasma sanguíneo de un paciente extracorporalmente con un segundo líquido (bioequivalente), siendo el segundo líquido sangre o sangre modificada, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos, comprendiendo el dispositivo dos espacios separados por una o varias membranas semipermeables, de los cuales uno es adecuado

para la recepción de sangre del paciente o plasma sanguíneo y el segundo es adecuado para la recepción del bioequivalente.

15. Dispositivo según la reivindicación 14, caracterizado porque el volumen del segundo espacio es variable y preferiblemente se encuentra entre 100 ml y 20 l.

5 16. Dispositivo según la reivindicación 14 ó 15, caracterizado porque la membrana es biocompatible al menos en la cara que está en contacto con el bioequivalente.

17. Dispositivo según las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque el segundo espacio comprende el bioequivalente.

10 18. Dispositivo según las reivindicaciones 14 a 17 para el uso en el tratamiento de un trastorno de composición de la sangre o trastorno de función de la sangre.

19. Sangre o un líquido obtenido de la misma, que comprende granulocitos, trombocitos y eritrocitos (bioequivalente), para uso en el tratamiento de un trastorno de composición de la sangre o trastorno de función de la sangre, caracterizado porque se pone en contacto sangre o plasma sanguíneo de un paciente extracorporalmente con el bioequivalente.

15

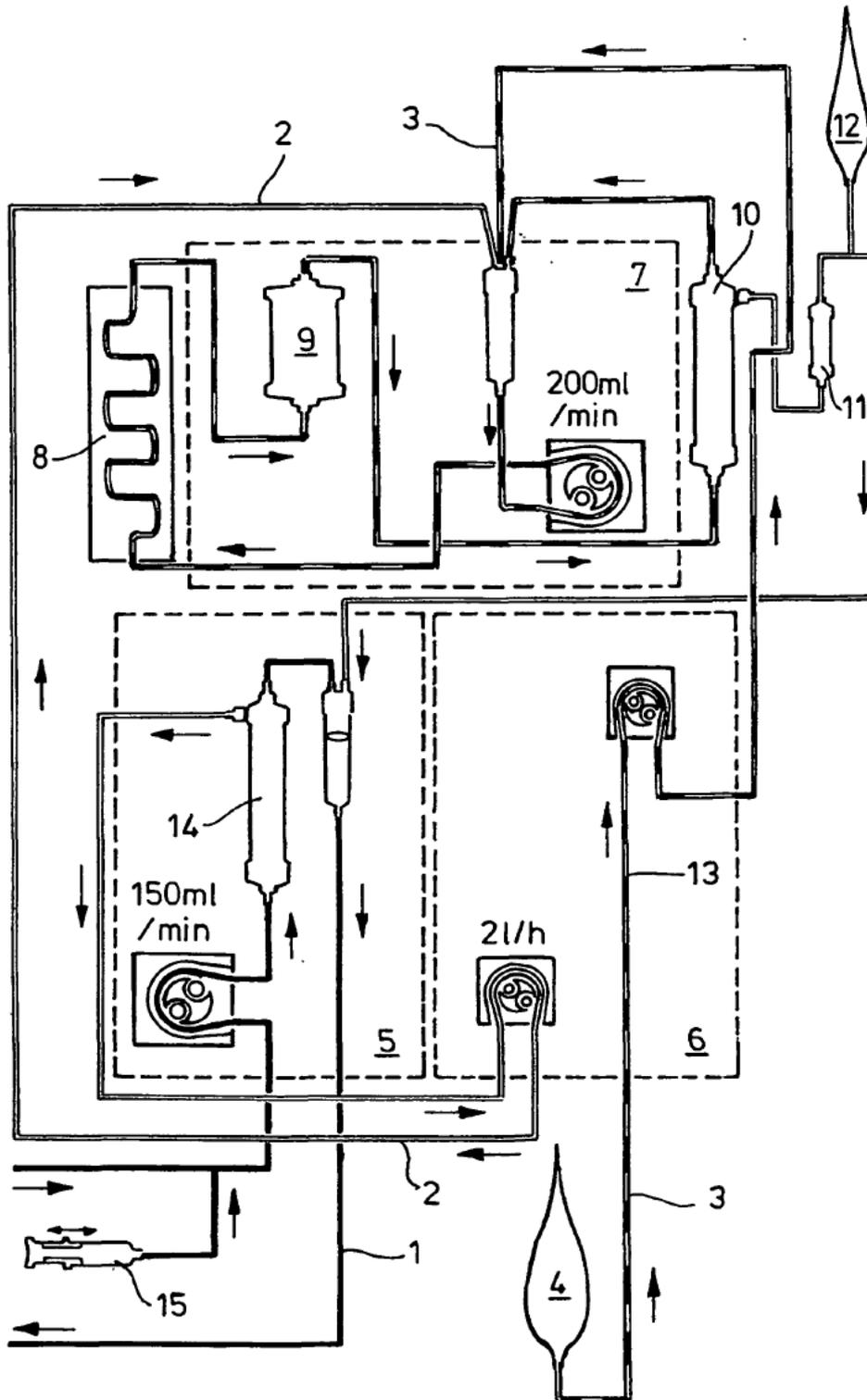


Figura 1

Fig. 2

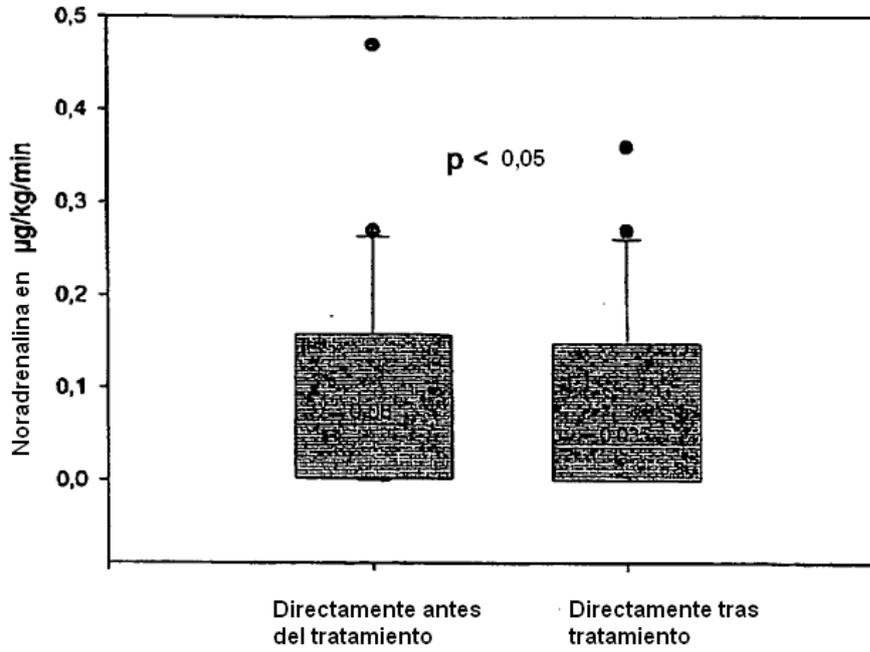


Fig. 3

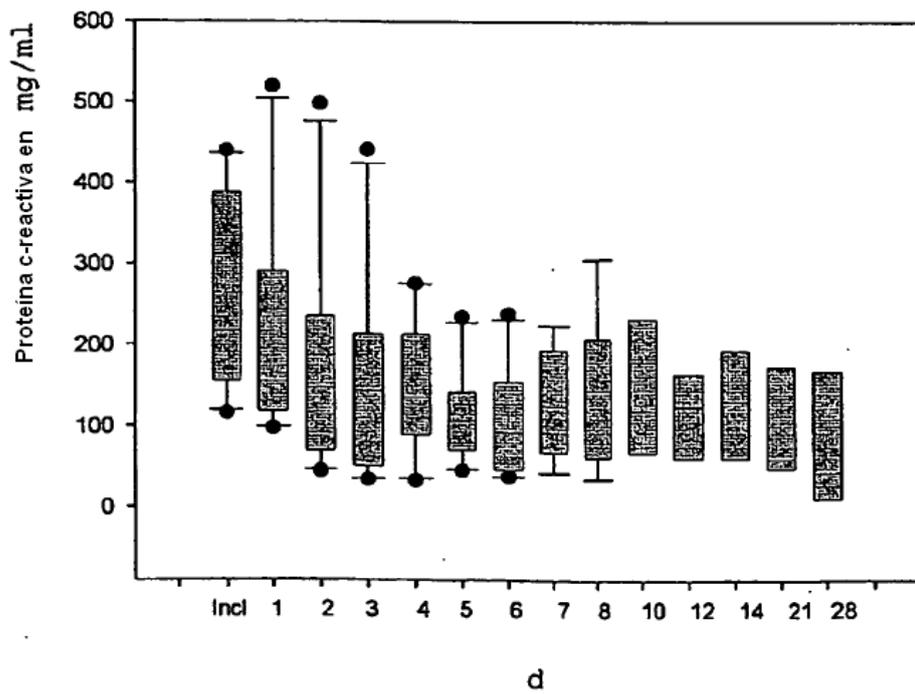


Fig. 4

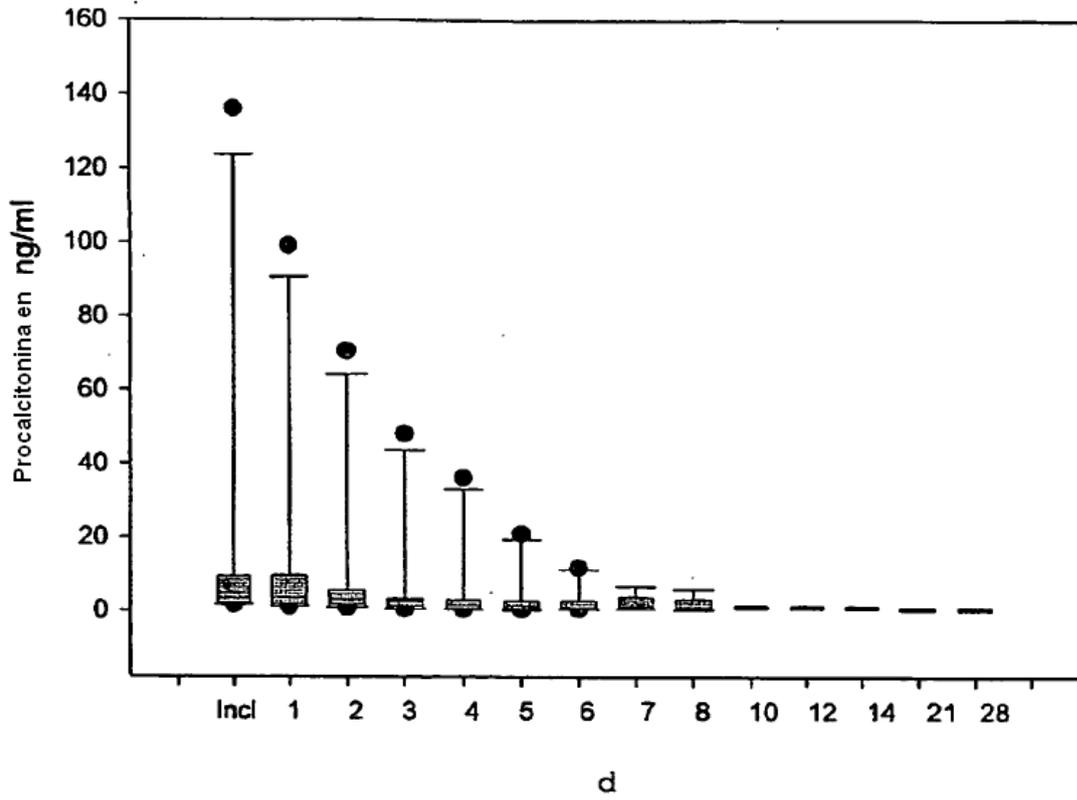


Fig. 5

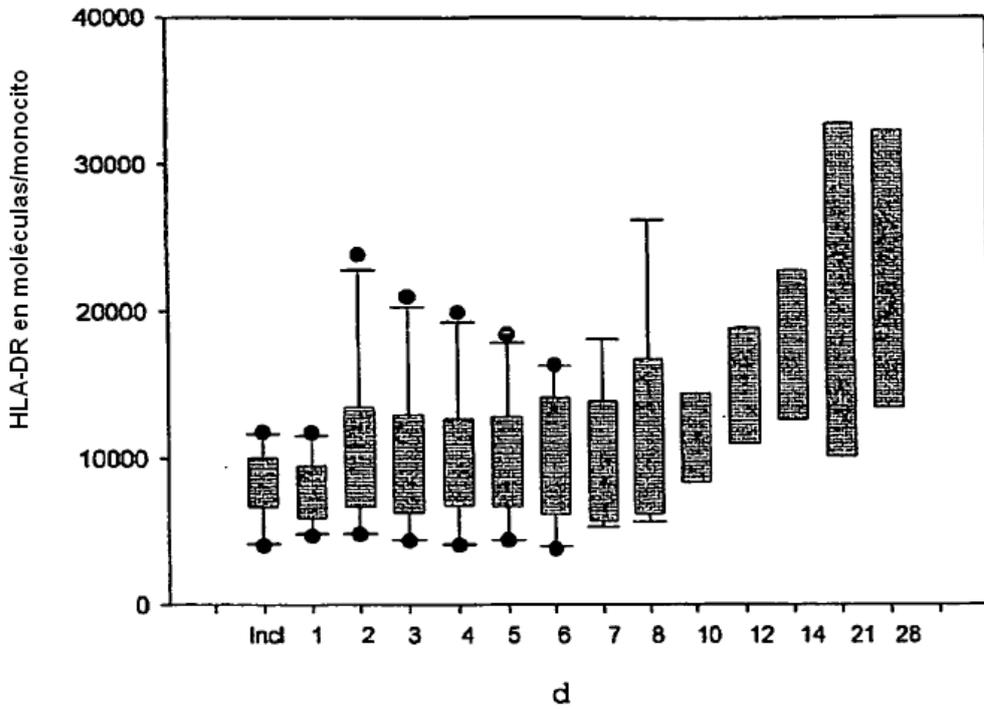


Fig. 6

