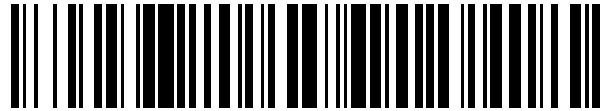


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 881**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

A61M 1/16 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

B01D 53/22 (2006.01)

B01D 63/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2010 E 10754677 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2461847**

54 Título: **Dispositivo para la eliminación de sustancias bionocivas de los fluidos corporales**

30 Prioridad:

07.08.2009 DE 102009037015

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

25.08.2015

73 Titular/es:

**HEMOTEQ AG (100.0%)
Adenauerstrasse 15
52146 Würselen, DE**

72 Inventor/es:

**OTTO, VEIT y
HAJEK, MICHAELA**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 543 881 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

Dispositivo para la eliminación de sustancias nocivas de los fluidos corporales

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para la limpieza de sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal y para el intercambio de gases en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, que comprende al menos una membrana permeable a los gases y un soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en
10 sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

La eliminación de sustancias nocivas para la salud de la sangre se practica desde hace ya tiempo. En este caso, hay que mencionar en primer lugar los procedimientos de diálisis que se utilizan en la insuficiencia renal aguda y crónica. El desarrollo de estos procedimientos desde la aplicación inicial en 1924 llevó a una medida de salvar o prolongar la vida
15 globalmente reconocida y puesta en práctica con éxito para personas con insuficiencia renal. En el ámbito de la diálisis pueden mencionarse especialmente desde los últimos 20 años el uso exitoso de adsorbentes de fibras huecas de Fresenius AG.

Desde entonces, estos procedimientos extracorpóreos se han usado en numerosas áreas de la medicina, en las que se aplican para liberar fluidos corporales de sustancias nocivas o realizar un intercambio de sustancias necesario. Los aparatos utilizados a este respecto han sido desarrollados por regla general para una tarea específica. Como el dializador purifica el plasma del paciente de productos de desecho del metabolismo durante la hemodiálisis como "riñón artificial", también pueden resolverse así los problemas de la resistencia inmunológica con ayuda de los adsorbentes. Tras la separación de las células sanguíneas, el plasma sanguíneo se conduce por una columna de
20 aféresis en la que los anticuerpos patógenos se unen de manera selectiva y el plasma sanguíneo purificado de esta manera se vuelve a llevar al paciente. Para estos casos, las columnas deben contar con los lugares de enlace específicos necesarios para estos anticuerpos, para que puedan unirse los anticuerpos.

Aunque aumentan las posibilidades para mejorar las condiciones que ponen en peligro la vida mediante la eliminación de las causas presentes en los fluidos corporales, aún existe hoy en día un alta demanda de materiales hemocompatibles, así como procedimientos respetuosos y que funcionen de manera eficaz para la eliminación de sustancias tóxicas de los fluidos corporales, así como de soluciones contaminadas que deben llevarse al cuerpo.
30

Al mismo tiempo, aumenta la demanda de terapias que se ocupan de enfermedades secundarias, ya que a menudo la enfermedad inicial no lleva a la muerte, sino las complicaciones que aparecen a raíz de una enfermedad. Como ejemplo conocido puede mencionarse la septicemia, que actualmente está en el puesto 10 de las causas de muerte más frecuente y cuya aparición aumenta constantemente. Dado que del 30% al 50% de los pacientes que sufren de septicemia mueren, a pesar de la terapia máxima, representa un problema muy grave. Además, la creciente resistencia extendida de las bacterias contra los antibióticos ya es un problema grave en los hospitales.
35

La septicemia se produce mediante la aparición de inflamaciones que pueden surgir por lo general tras lesiones y en hospitales la mayoría de las veces tras una operación. Igualmente, las infecciones nosocomiales desempeñan un papel todavía importante en la rutina hospitalaria. Por ejemplo, las bacteriemias asociadas al catéter aún son complicaciones recurrentes frecuentes.
40

El sistema inmune activado por la inflamación ataca las bacterias gram-negativas existentes (por ejemplo, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella*, *Shigella*, *Neisseria*, como los meningococos y el agente patógeno de la gonorrea). A esto le sigue la lisis de bacterias y el transporte de los productos de descomposición por el torrente sanguíneo a los riñones. Estos productos de descomposición incluyen componentes de membranas celulares, que se distribuyen como enterotoxinas o endotoxinas o lipopolisacáridos (LPS) en todo el organismo y pueden desplegar su efecto tóxico. Si la resistencia inmunológica del cuerpo no es capaz de detener el proceso de inflamación, la situación se sale de control y la infección evoluciona a una septicemia.
45

Como terapia estándar contra la septicemia, el paciente recibe por regla general un antibiótico cuya eficacia contra bacterias ha sido probada microbiológicamente de antemano. Si ya se manifiesta una disfunción orgánica, este órgano debe apoyarse en su función (terapia de apoyo orgánica) o este órgano debe reemplazarse terapéuticamente de manera adecuada y provisional (terapia de sustitución orgánica). El sistema respiratorio y circulatorio deben estabilizarse ya en esta fase. Si estas medidas no son suficientes, llevan a otros fallos orgánicos y finalmente a la muerte por fallo multiorgánico. Un caso especialmente desfavorable ocurre cuando la administración necesaria de antibióticos permite aumentar rápidamente la concentración de endotoxinas mediante la destrucción de las bacterias, de modo que los procesos fisiopatológicos se aceleran inmensamente o las bacterias son resistentes contra los antibióticos que se pueden utilizar y, por tanto, ya no es posible ninguna terapia estándar.
50

Hasta la fecha no existe ningún adsorbente que elimine de la sangre con éxito las endotoxinas que causan septicemia. Los distintos planteamientos con adsorbentes no muestran hasta el momento el efecto positivo esperado.
55

Por ejemplo, el documento DE 19648954A1 describe un adsorbente de endotoxinas que funciona con un soporte particular, en el que están acoplados grupos de aminos o amonio que presentan ligandos. El documento DE 4113602A1 describe un adsorbente de endotoxinas con productos de celulosa perlados como material soporte y polietilimina como ligando, mientras que en el documento DE 10200605558A1 el material soporte se compone de un polisacárido en cualquier forma y el ligando que contiene los grupos amínicos es preferentemente polietilimina o polialilamina.

Un grupo de investigación en Múnich intentó tener éxito mediante el acoplamiento de L-arginina en el soporte. A pesar de los efectos secundarios beneficiosos, el estudio de factibilidad, que se llevó a cabo en 10 pacientes, mostró que también tras la plasmaféresis realizada la concentración de endotoxinas todavía era constante y por tanto la eliminación de las endotoxinas fue infructuosa (Blood Purif. 2008; 26: 333-339). El documento US2005/0182349 describe un dispositivo para la limpieza de la sangre que comprende un dializador, un generador de ultrafiltrado, un oxigenador y un biorreactor.

Por consiguiente, existe además una elevada demanda de soluciones efectivas para la eliminación de sustancias perjudiciales para la salud de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, en especial para la eliminación de endotoxinas de la sangre completa y el tratamiento efectivo de la septicemia.

El objetivo de la presente invención es poner a disposición un dispositivo que elimine de manera efectiva toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, especialmente para el tratamiento eficaz de la septicemia.

El objetivo planteado se resuelve mediante la enseñanza técnica de la reivindicación independiente de la presente invención. Otras configuraciones ventajosas de la invención se deducen de las reivindicaciones dependientes, de la descripción y de los ejemplos.

De manera sorprendente, se ha comprobado que la eliminación extracorpórea de endotoxinas de la sangre mediante adsorción a una sustancia afín a endotoxinas para el tratamiento de la septicemia y la terapia de sustitución o apoyo orgánica extracorpórea puede realizarse con éxito simultáneamente utilizando el mismo aparato y columna de adsorción, de manera que un dispositivo combinado puede efectuar dos funciones al mismo tiempo. Esto lleva a una mejora considerable de la terapia en diversas maneras. Por una parte, se extraen las endotoxinas que ponen en peligro la vida de la sangre del paciente con el mismo dispositivo y con una sola aplicación y, por otra, el órgano enfermo inducido a septicemia se apoya hasta que puede cumplir de nuevo su objetivo por la disminución de la concentración de endotoxinas. Con ello se produce, para esta invención, el acoplamiento óptimo de un efecto curativo activo y un componente de apoyo de la función vital. Además, con este sistema la carga para los pacientes se encuentra muy por debajo de los procedimientos habituales, lo que también aumenta las posibilidades de curación de los enfermos mortales. Otra ventaja importante en la aplicación de este sistema doble está en el ahorro de tiempo. Como se menciona anteriormente, el estado agudo que pone en peligro la vida puede ocurrir en minutos, de manera que no queda apenas tiempo para otras medidas terapéuticas. Estas situaciones se evitan por la aplicación desde el principio del dispositivo de doble función. Por consiguiente, por el tratamiento a tiempo con la invención aquí descrita puede evitarse un choque agudo de septicemia y por tanto salvar la vida del paciente.

De esta manera, en una forma de realización preferente de la presente invención, en la función pulmonar limitada inducida por septicemia mediante la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), en el que un oxigenador de membrana lleva a cabo el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono en sangre, se realiza el recubrimiento de esta membrana oxigenadora con sustancias ligadas a endotoxinas para la eliminación de endotoxinas de la sangre y por tanto para la erradicación de toxinas que provocan septicemia. Evidentemente, la membrana oxigenadora recubierta puede utilizarse también solo como adsorbente de endotoxinas. Esta forma de realización preferente puede designarse como un oxigenador adsorbente de endotoxinas.

De esta manera, el empleo de un conjunto de aparatos de apoyo orgánico extracorpóreo adopta una función doble. Por una parte, se llevan a cabo las medidas necesarias en la disfunción orgánica y simultáneamente, sin esfuerzo adicional, durante el enriquecimiento de oxígeno extracorpóreo de la sangre con la misma instalación y el mismo módulo de membrana, también se filtran las endotoxinas de la sangre y con ello se consigue una medida terapéutica importante para la curación del paciente.

Igualmente, en otra forma de realización preferente de la presente invención, también pueden combinarse la hemofiltración como terapia de sustitución renal con la oxigenación extracorpórea y la eliminación de endotoxinas en una triple función, en la que la membrana de la oxigenación y/o la membrana de filtración de la hemofiltración está recubierta con sustancias ligadas a endotoxinas. Además del apoyo de la función renal y la función pulmonar, el dispositivo con triple función también es capaz de eliminar endotoxinas de la sangre.

Un dispositivo de acuerdo con la invención desempeña así una doble función. Una de sus funciones consiste en la limpieza de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana

y/o animal. Su segunda función consiste en el intercambio de gases, es decir, el enriquecimiento con oxígeno y la eliminación de dióxido de carbono, en la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. El dispositivo cumple ambas funciones simultáneamente.

5 Este dispositivo de acuerdo con la invención con doble función comprende una columna I con una entrada y opcionalmente una salida para gases o mezclas de gases, una entrada y una salida para sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, al menos una membrana permeable a los gases, y un soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

10 A este respecto, la columna I también puede presentar, además de al menos una entrada y opcionalmente al menos una salida para gases o mezclas de gases, varias entradas y/o varias salidas. Además, la columna puede contener una o varias entradas y/o una o varias salidas para la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

15 Por el término "sangre" se entiende sangre, sangre completa, plasma sanguíneo y suero sanguíneo. Por el término "sustitutos de la sangre" se entienden sustitutos de la sangre que por ejemplo pueden hacerse cargo activamente del transporte de oxígeno al menos en parte, y expansores del volumen que diluyen el resto de la sangre existente y complementan hasta el punto que la circulación sanguínea puede funcionar de nuevo, pero por sí mismos no pueden hacerse cargo de ninguna función fisiológica de la sangre.

20 Por el término "soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal" se entienden soluciones para la administración intravenosa, intraarterial o intracardiaca, preparaciones farmacéuticas y concentrados farmacéuticos como por ejemplo solución salina fisiológica, medios alimenticios artificiales para la alimentación artificial, medios de contraste especialmente para procedimientos para la obtención de imágenes como por ejemplo medios de contraste de rayos X así como soluciones inyectables, que incluyen sustancias farmacéuticas como por ejemplo sustancias antiproliferativas o antiinflamatorias o antiangiogénicas o antivirales o antibacterianas o antiparasitarias.

25 El dispositivo de acuerdo con la invención con doble función se compone de una columna I, que se subdivide mediante una membrana permeable a los gases en una primera cámara y una segunda cámara. A este respecto, la primera cámara se forma mediante el espacio interior de la columna. La membrana permeable a los gases puede constar de uno o varios haces de fibras huecas. En el caso de que la membrana permeable a los gases presente forma de uno o varios haces de fibras huecas, la segunda cámara se forma mediante el espacio interior de uno o varios haces de fibras huecas, que están dispuestos en la columna. El o los haces de fibras huecas están dispuestos de manera que uno de sus extremos desemboca en al menos una de las entradas y el otro extremo en al menos una de las salidas. De esta manera, la sangre o sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal o gas o una mezcla de gas pueden pasar por la segunda cámara. El espacio interior de la columna está conectado asimismo a al menos una entrada y/o al menos una salida, de manera que la sangre o sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal o gas o una mezcla de gas también pasan por la primera cámara. La columna tiene principalmente forma cilíndrica; no obstante, también son posibles otras formas apropiadas.

35 40 45 A este respecto son posibles dos formas de realización. En una forma de realización, la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se pasan por la primera cámara y el gas o una mezcla de gas, por la segunda. En otra forma de realización, la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se pasan por la segunda cámara y el gas o una mezcla de gas, por la primera.

50 55 60 El soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, puede presentarse en forma de partículas o en forma de fibras huecas. El soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, se denomina de manera abreviada en lo sucesivo como soporte. Si el soporte está presente en forma de partículas, las partículas transportadoras de ambas formas de realización anteriormente expuestas se encuentran respectivamente en la cámara por la que pasa la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. La cámara por la que pasa gas, por el contrario, no contiene ninguna partícula transportadora. Si el soporte está presente en forma de fibras huecas, el soporte y la membrana permeable a los gases están combinadas en una unidad o forman una unidad.

65 Además, el dispositivo de acuerdo con la invención puede disponer de una tercera función. La tercera función consiste a este respecto en el apoyo de la función renal mediante hemofiltración. Este dispositivo de acuerdo con la invención con triple función lleva a cabo, por lo tanto, el apoyo de la función renal, apoyo de la función pulmonar y la eliminación

de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

El dispositivo con triple función de acuerdo con la invención comprende, por una parte, la columna descrita anteriormente, que en lo sucesivo se denomina como columna I y, por otra parte, otra columna, que en lo sucesivo se denomina como columna II. La columna II comprende, por su parte, una o más salidas para filtrados, al menos una membrana semipermeable, y un soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. Además, la columna II puede contener una o más entradas y/o una o más salidas para sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. En el dispositivo con triple función, ambas columnas, la columna I y la columna II, están conectadas en serie, es decir, la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal pasan al principio por la primera columna y después por la otra columna. A este respecto, la columna I puede pasar opcionalmente como primera y después pasar la columna II o pueden pasarse ambas columnas a la inversa. En este caso, la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal pasan preferentemente por la columna II (hemofiltración y, opcionalmente, eliminación de toxinas) antes de la columna I (intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y eliminación de toxinas).

Por consiguiente, el dispositivo con triple función puede usar opcionalmente solo la columna I para la limpieza de sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal o la eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. O el dispositivo con triple función puede usar adicionalmente a la columna I también la columna II para esta función. De esta manera, se dobla la capacidad de unión del dispositivo con triple función para toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y el efecto de limpieza aumenta considerablemente.

La columna II está subdividida mediante una membrana semipermeable en una primera cámara y una segunda cámara. A este respecto, la primera cámara se forma mediante el espacio interior de la columna. La membrana semipermeable puede constar de uno o varios haces de fibras huecas. En el caso de que la membrana semipermeable presente forma de uno o varios haces de fibras huecas, la segunda cámara se forma mediante el espacio interior de uno o varios haces de fibras huecas, que están dispuestos en la columna. El o los haces de fibras huecas pueden estar dispuestos de manera que uno de sus extremos desemboque en al menos una de las entradas y el otro extremo en al menos una de las salidas. En esta disposición la sangre, el sustituto de la sangre o la solución que va a ser introducido en la circulación sanguínea humana y/o animal fluye por la segunda cámara. Si el o los haces de fibras huecas están dispuestos de manera que ambos extremos desemboquen en al menos una de las salidas, la segunda cámara sirve para la recogida y el trasvase del filtrado. El espacio interior de la columna II puede estar asimismo conectado a al menos una entrada y/o al menos una salida, de manera que la sangre, sustituto de la sangre o solución que va a ser introducido en la circulación sanguínea humana y/o animal también fluye por la primera cámara. Si el espacio interior de la columna cuenta con al menos una salida, la primera cámara sirve para la recogida y el trasvase del filtrado. La columna II tiene principalmente forma cilíndrica; no obstante, también son posibles otras formas apropiadas.

A este respecto son posibles dos formas de realización. En una forma de realización, la sangre, sustituto de la sangre o solución que va a ser introducido en la circulación sanguínea humana y/o animal se pasa por la primera cámara y la segunda cámara sirve para la recogida y el trasvase del filtrado. En otra forma de realización, la sangre, sustituto de la sangre o solución que va a ser introducido en la circulación sanguínea humana y/o animal se pasa por la segunda cámara y la primera cámara sirve para la recogida y el trasvase del filtrado.

El soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, puede presentarse en forma de partículas o en forma de fibras huecas. El soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, se denomina de manera abreviada en lo sucesivo como soporte. Si el soporte está presente en forma de partículas, las partículas transportadoras de ambas formas de realización anteriormente expuestas se encuentran respectivamente en la cámara por la que pasa la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. La cámara que sirve para la recogida y el trasvase del filtrado, no contiene ninguna partícula transportadora. Si el soporte está presente en forma de fibras huecas, el soporte y la membrana semipermeable están combinadas en una unidad o forman una unidad.

Ambos dispositivos comprenden otras uniones de manguera, una unidad de filtrado, una bomba y, no necesaria pero convenientemente, una unidad de termorregulación. La unidad de termorregulación se ocupa de que la temperatura de la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se mantenga a temperatura corporal o se aumente o disminuya según las necesidades. La unidad de filtrado tiene el objetivo de que las partículas que podrían haber pasado del dispositivo a la sangre, los sustitutos de la sangre

o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, o el gas excedente de la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se separan antes de que la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se vuelvan a llevar al paciente. La bomba sirve para el transporte continuo de la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal del paciente al dispositivo y de nuevo al paciente. El dispositivo con triple función comprende otras dos bombas, que son responsables del vaciado del filtrado y el suministro de líquido de sustitución.

Los dispositivos de acuerdo con la invención funcionan de manera extracorpórea, es decir, se toma la sangre de un paciente de forma continua, la limpieza de la sangre y/o el intercambio de gases y/o el intercambio de fluidos tiene lugar fuera del paciente en uno de los dispositivos y la sangre tratada se vuelve a suministrar de forma continua al paciente.

La membrana semipermeable es principalmente permeable para electrolitos, urea, creatinina, fosfato, aminoácidos, medicamentos y agua.

La membrana permeable a los gases del dispositivo con doble función es principalmente permeable para oxígeno y dióxido de carbono, pero también para otros gases. Sin embargo, la membrana permeable a los gases no es permeable a líquidos. La membrana permeable a los gases y la membrana semipermeable se denominan de manera abreviada en lo sucesivo como membrana. La membrana puede estar presente como una lámina plana o una pila de láminas o como uno o varios haces de fibras huecas. La membrana o fibras huecas se componen de un material o polímero del siguiente grupo:

poliolefinas, polietileno (HDPE, LDPE, LLPE), polietileno fluorado, copolímeros de etileno con buteno-(1), penteno-(1), hexeno-(1), copolímeros de etileno y propileno, caucho EPR o caucho EPT (tercer componente con estructura de dieno, entre otros, dicitlopentadieno, etiliden-norborneno, metilendometilhexahidronaftaleno, cis-cis-ciclooctadieno-1,5-hexadieno-1,4), hexio-(1-hexeno-metilhexadieno), copolímero de etileno-acetato de vinilo, copolímero de etileno-ácido metacrílico, etileno-N-vinilcarbazol, metacrilamida-N,N'-metilen-bis(met)acrilamida-alil glicidil éter, glicidil(met)acrilato, polimetacrilato, polihidroximetacrilato, copolímeros de estireno-glicidilmetacrilato, polimetilpenteno, poli(ácido metilmetacrilatometacriloilamidoglutámico), poli(glicidil metacrilato-coetileno dimetacrilato), copolímero de estireno-polivinilpirrolidona-glicidilmetacrilato, mezclas de estireno-polivinilpirrolidona con crosprovidona, etileno-trifluoroetileno, polipropileno, polibuteno (1), poli-4-(metilpenteno(1)), polimetilpentano, copolímero de polisobutileno, copolímero de isobutileno-estireno, caucho de butilo, poliestireno y estireno modificado, estireno clorometilado, estireno sulfonado, poli-(4-aminoestireno), copolímero de estireno-acrilonitrilo, copolímero de estireno-acrilonitrilo-butadieno, copolímero de acrilonitrilo-estireno-acriléster, copolímero de estireno-butadieno, copolímero de estireno-divinilbenceno, copolímero de estireno-anhídrido maleico, polidienos en la configuración cis-trans, en la 1-2 y en la 3-4, butadieno, isopreno, caucho natural depurado, cloropore, copolímero de estireno-butadieno (SBR), polímeros de triple bloque (SBS), copolímero de NBR acrilonitrilo-butadieno, poli-(2,3-dimetilbutadieno), un copolímero de triple bloque terminado con polibutadieno con aminas secundarias cicloalifáticas, o -benzal-L-glutamato o polipéptidos, o N-carbobenzoxilisina, poli-(alquénámero)-polipenténámero, poli-(1-hexebmetil-hexadieno), poli-fenileno, poli-(p-xililenos), poli(acetato de vinilo), copolímero de acetato de vinilo-estearato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-pivalato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo-cloruro de vinilo, poli(alcohol vinílico), polivinilformal, polivinilbutiral, polivinil éter, poli-(N-vinilacarbazol), poli-N-vinilpirrolidona, poli-(4-vinilpiridina), poli-(óxido de 2-vinilpiridinio), poli-(2-metil-5-vinilpiridina), copolímero de butadieno-(2-metil-5-vinilpiridina), politetrafluoroetileno, copolímero de tetrafluoroetileno-hexafluoropropileno, copolímero de tetrafluoroetileno-perfluoropropilvinil éter, copolímero de tetrafluoroetileno-etileno, copolímero de tetrafluoroetileno-trifluornitrososmetano, copolímero de tetrafluoroetileno-perfluormetilvinil éter, copolímero de tetrafluoroetileno-(perfluor-4-cianobutilvinil éter), poli-(trifluorclormetileno), copolímero de trifluorcloretileno-etileno, poli(fluoruro de vinilideno), copolímero de hexafluorisobutileno- vinilidenfluoruro, polivinilfluoruro, poli(cloruro de vinilo), PE, FVAC o poliácilato clorado, PVC blando, PVC postclorado, copolímero de poli(cloruro de vinilo)-acetato de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-propileno, copolímero de poli(cloruro de vinilideno)-cloruro de vinilo-cloruro de vinilo-cloruro de vinilideno, copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, poli(ácido acrílico), copolímero de ácido acrílico-ácido itacónico, copolímero de ácido acrílico-ácido metacrílico, copolímero de éster de ácido acrílico-acrilonitrilo, copolímero de éster de ácido acrílico-2-cloretilenovinil éter, poli-(1,1-dihidroperfluoro-butilacrilato), poli-(3-perfluormetoxi-1,1-dihidroperfluorpropilacrilato), polisulfona, poliácroleína, poliácilamida, copolímero de ácido acrílico-acrilamida, copolímero de acrilamida-ácido maleico, copolímero de acrilamida-hidroximetilmetacrilato, copolímero de acrilamida-metilmetacrilato, copolímero de acrilamida-metilacrilato, copolímero de acrilamida-anhídrido maleico, copolímero de acrilamida-anhídrido maleico metacrílico, copolímero de acrilamida-anilino-acrilamida, copolímero de acrilamida-(N-acrilol-4-carboximetil-2,2-dimetiltiazolina), polimetacrilicoamida, copolímero de ácido metacrílico-metacrilonitrilo, copolímero de ácido metacrílico-3-fluoroestireno, copolímero de ácido metacrílico-4-fluoroestireno, copolímero de ácido metacrílico-3-fluoranilida, copolímeros de ácido metacrílico nitrurados con ácido metacrílico-3-fluoroanilida o fluoroestireno o copolímeros de ácido metacrílico con 3,4-isotiocianatoestireno, o N-vinilpirrolidona con anhídrido maleico, o poli(alcohol vinílico) y poli(alcohol alílico), poliácilnitrilo, copolímero de acrilonitrilo-2-vinilpiridina, copolímero de acrilonitrilo-metalilsulfonato, copolímero de acrilonitrilo-N-vinilpirrolidona, PAN que contiene grupos de hidroxilo, copolímero de acrilonitrilo-acetato de vinilo, copolímero de acrilonitrilo-acriléster, uniones de polialilo, polidialilftalato, politrisalilciunarato, poli- α -cianoacrilato,

polidimetilaminoetilmetacrilato y copolímeros con acrilonitrilo, copolímero de metilmetacrilatolaurilmetacrilato, copolímero de P-acetaminofeniletóximetacrilato-metilmetacrilato, copolímero de glicoldimetilmetacrilato-metacrilato, poli-2-hidroxietilmetacrilato, copolímero de 2-hidroximetilmetacrilato-metilmetacrilato, copolímero de glicoldimetacrilato-metacrilato, poli-2-hidroximetilmetacrilato, copolímero de 2-hidroximetilmetacrilato-metilmetacrilato,

5 copolímero de glicolmetacrilato-glicoldimetilmetacrilato, copolímeros en bloque de hema-estireno y de injerto, poli-N,N-P-óxidoifeniln-melitimida, polidietilenglicolbisisallicarbonato, poliéter alifático, polioximetilenos, polioxi-etilenos, polifluoral, policloral, poli(óxido de etileno), politetrahidrofurano, poli(óxido de propileno), copolímero de óxido de etileno-óxido de propileno, copolímero de óxido de propileno-alil glicidil éter, poliepiclorhidrina, copolímero de óxido de etileno-epiclorhidrina, poli-1,2-diclorometil-óxido de etileno, poli-2,2-bis-clorometil-oxaciclobutano, resinas

10 epoxi, bis-fenol-A-diglicidil éter, fenol-formaldehído epoxidado, cresol-formaldehído, resinas, uniones con anhídrido de ácido carboxílico, aminas como dietilnaminas, isóforondiamida, 4,4-diaminodifenil-metano, poliéteres aromáticos, poli(óxidos de fenileno), polifenol, resinas fenoxi, poliésteres alifáticos, polilactida, poliglicolida, poli-b-ácido propiónico, poli-b-D-hidroxibutirato, polipivolactona, poli-e-caprolactona, adipato de polietilenglicol, sebazato de polietilenglicol, poliéster insaturado de anhídrido maleico, anhídrido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico o ácido HET con etilenglicol, 1,2-propilenglicol, neopentilglicol, bisfenol oxetilizado o ciclo-dodecanodiol unión de resinas de poliéster

15 insaturadas o resinas de viniléster mediante copolimerización de estireno poliésteres insaturados, metacrilato, monómeros de vinilo, acetato de vinilo, metilmetacrilato, policarbonato de bisfenol A y sus derivados y poliéteres, poliésteres, policarbonatos segmentados de bisfenol A y sus derivados poliéteres alifáticos, y poliésteres alifáticos (véase anteriormente), polietilenglicoltereftalato (PET) de superficie modificada, con ácido acrílico injertado o mediante hidrólisis parcial de la superficie de PET, polietilenglicoltereftalato; polietilenglicoltereftaladipato, polietilenglicoltereftalato, segmentado con bloques de poliéter y bloques de poliéster alifáticos y bloques de

20 politetrahidrofurano, poli-p-hidroxibenzoato, copolímero de ácido hidroxibenzoico-hidroquinona, copolímero de ácido hidroxibenzoico-tereftálico, copolímero de ácido hidroxibenzoico-p,p-difenil éter, polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona-anhídrido maleico, resinas alquídicas de glicerol, pentaeritritol, sorbitol con ácido ftálico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido adípico y ácido graso de aceite de linaza, aceite de ricino, aceite de soja, aceite de coco, polisulfuro-(R-Sx) alifático = grado de azufre, polisulfuros aromáticos, politio-1,4-fenileno, polisulfidéteres aromáticos de fenol y tiofeno, polietersulfonas, polisulfo-1,4-fenileno, poli-p-fenilenesulfona, poliiminas, polietileniminas, polietileniminas ramificadas, polialquilaminas, poliamidas, polihexametilenadipamida;

25 polihexametilensebacamida, polihexametilendodecandiamida, politridecanbrasilamida, versamidas de aceites vegetales con diaminas y triaminas, poliamida de ácidos ω-amino carboxílicos, ácidos α-, β-, γ-, δ-aminocarboxílicos o lactamas, copolímeros de ácido tereftálico m-aminobenzamida, copolímero de ácido tereftálico-fenilendiamina, poliamidhidrazidas, por ejemplo, a partir de ácido isoftálico y m-aminobenzhidrazidas, polipiperazinamida, por ejemplo de ácido fumárico y de dimetilpiperazina, polibencimidazoles de ácido tereftálico y tetraaminobenceno (sustituido) o de

30 diaminodifenil éter y diclorodifenilsulfona (sustituido y cíclico) o de m-fenilenisoftalamida y tereftalamida, poliimididas por ejemplo de piromelítico de ácido dianhídrido, metoxi-m-fenilendiamina, pironas por ejemplo de piromelítico de ácido dianhídrido y diaminobencidina, poliamidas aromáticas, poli-m-fenilenisoftalamida, poli-p-benzamida, poli-p-fenilenisoftalamida, copolímero de ácido m-aminobenzoico-p-fenilendiamina-isoftaleno, poli-4,4-difenilsulfontereftalamida, de ácido tereftálico y hexametilentetramina, ácido tereftálico y mezclas de

35 2,4,4-trimetilhexametilenendiamina y 2,4,4-trimetilhexametilenediamina, de ácido tereftálico, diaminometilnonorbona y e-caprolactama, de ácido isoftálico y laurilactama, de ácido isoftálico y de di-4-(ciclohexilamino-3-metil)-metano, de ácido 1,12-decanodioico y 4,4-diaminodiciclohexilmetano, poliamidas aromáticas con heterociclos de ácido dicarboxílico, ácido tereftálico y ácido isoftálico, heterociclos que contienen diaminas, con estructuras de oxadiazol, triazol, bitiazol y bezimidazol, 3-(p-aminofenil)-7-amino-2,4 (1 H,3H)-quinazolinadiona y ácido isoftálico, poliaminoácidos, polimetil-L-glutamato, poli-L-ácido glutámico, entre otros copolipéptidos, por ejemplo, ácido

40 glutámico y leucina, ácido glutámico y fenilalanina, ácido glutámico y valina, ácido glutámico y alanina, lisina y leucina, p-nitro-D,L-fenilalanina y leucina, entre otros, poliureas de diisocianatos y poliésteres alifáticos bifuncionales y trifuncionales que contienen hidroxilo (véase anteriormente) y poliéteres alifáticos (véase anteriormente) y, opcionalmente, modificaciones bifuncionales con sustancias que contienen grupos amino, grupos hidroxilo y grupos

45 carboxilo, por ejemplo diisocianato de hexametileno, diisocianato de difenilmetano, diisocianato de tolieno, diisocianato 2,4 y 2,6 de tolidina, diisocianato de xilileno, glicerol, etilenglicol, dietilenglicol, pentaeritritol, 3-dimetilamina-12-propanodiol e hidratos de carbono, dicarboxílicos alifáticos y aromáticos y sus derivados, o, p, m-fenilendiamina, benzidina, metileno-bis-o-cloroanilina, p,p-diaminodifenilmetano, 1,2-diaminopropano, etilendiamina, amino resinas de urea y ureas cíclicas, melamina, tiourea, guanidina, uretano, cianamida, amidas de

50 ácido y formaldehído, así como aldehídos y cetonas mayores, silicona, polidialquilsiloxano, diarilsiloxano y alquilo-arilosiloxano como dimetil, dietil, dipropil, difenil, fenilmetilsiloxano, siliconas con grupos funcionales, por ejemplo grupos alilo, siliconas fluoradas con grupos amino y grupos vinilo, por ejemplo, de aminopropiltriétoxisiloxano, 2-carboxilpropilmetilsiloxano, polímeros en bloque unidades de dimetilsiloxano y poliéstero o bloques de

55 policarbonato, copolímeros de tres bloques de estireno, butilacrilato con α, ω-dihidroxipolidimetilsiloxano, 3,3,3-trifluoropropilmetilsiloxano, Avocane (90 de silicona y policarbonato), polímeros hidrófobos con la adición de polímeros hidrófilos, por ejemplo polisulfona-polivinilpirrolidona; celulosa y derivados de celulosa, por ejemplo acetato de celulosa, perfluorbutirilcelulosa, perfluoracetilcelulosa, polímeros de poliamida poliaromáticos, nitrato de celulosa, carboximetilcelulosa, celulosa regenerada, celulosa regenerada de viscosa, y derivados de celulosa similares, agarosa, polisacáridos como carragenanos, dextranos, mananos, fructosanos, quitina, quitosano (etileno glicol diglicidil éter) (quitosano-EDGE), quitosano, pectinas, glicosaminoglicanos, almidón, glicógeno, ácido algínico,

60 así como todos los deoxipolisacáridos y sus derivados, mureína, proteínas, por ejemplo albúmina, gelatina, colágeno I-XII, queratina, fibrina y fibrinógeno, caseína, proteínas del plasma, proteínas de la leche, crospovidona, proteínas

65

estructurales de tejidos animales y vegetales, proteínas de soja, proteínas de la industria alimentaria.

Materiales o polímeros adicionales se obtienen mediante copolimerización de los polímeros anteriormente mencionados, que se sintetizan de los distintos elementos monoméricos, con otros monómeros, como se expone en "Monómero funcional", Ed. R H. Yocum y E B. Nyquist, Vol. I y II: Marcel Dekker, Nueva York 1974. Además, los polímeros anteriormente mencionados pueden modificarse parcial o completamente mediante injerto y mediante preparación de otros copolímeros en bloque y copolímeros de injerto. Aparte, pueden prepararse mezclas de polímero, polímeros recubiertos y polímeros en forma de distintos materiales compuestos. Además, los derivados de polímero pueden prepararse con reactivos de reticulación bi y polifuncionales como se conocen de los métodos de química de péptidos, proteínas polisacáridos y polímeros para la preparación de polímeros reactivos.

A este respecto se prefieren polímeros hidrófobos. Son especialmente preferentes las membranas o fibras huecas que consisten en los siguientes materiales o polímeros:

sílices, siliconas, poliolefinas, politetrafluoroetileno, poliesteruretanos, polieteruretanos, poliuretanos, poli(tereftalatos de etileno), polimetilpentano, polimetilpenteno, polisacáridos, polipéptidos, polietilenos, poliésteres, poliestirenos, poliolefinas, polisulfonatos, polipropileno, polietersulfonas, polipirroles, polivinilpirrolidonas, polisulfonas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), polioctoésteres, poliamidas poliaromáticas, óxido de aluminio, vidrios, sefarosas, hidratos de carbono, copolímeros de acrilatos o metacrilatos y poliamidas, ésteres de poli(ácido acrílico), ésteres de poli(ácido metacrílico), amidas de poli(ácido acrílico), amidas de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, polieterimida, poliacrilonitrilo, copolímeros de diacrilato de etilenglicol o dimetacrilato de etilenglicol y glicidilacrilato o glicidilmetacrilato y/o alil glicidil éter, celulosa regenerada, acetato de celulosa, polímeros hidrófobos con adición de polímeros hidrófilos, derivados y copolímeros de los polímeros mencionados.

La longitud de las fibras huecas se encuentra entre 30-150 mm, preferentemente entre 50 y 100 mm. El diámetro exterior de una fibra hueca de este tipo es de aproximadamente 0,1-1,5 mm, el diámetro interior es de aproximadamente 0,1-1 mm mientras que el mismo espesor de pared de la membrana o la fibra hueca es de 5-200 μm , preferentemente de 15-50 μm .

Las paredes de las fibras huecas pueden contener poros. La porosidad de la superficie interior y exterior de las fibras huecas de la membrana permeable a los gases se encuentra en el intervalo de 10 a 90%. Los poros poseen un diámetro en el intervalo de 0-5 μm y preferentemente un diámetro de 0-1,5 μm . En general, el grosor de los poros debería mantenerse tan pequeño como sea posible, ya que en una aplicación más larga del dispositivo con doble función puede filtrarse por los poros plasma indeseado en el gas que pasa por la cámara y con ello se extrae del paciente y disminuye el rendimiento del dispositivo con doble función. Los poros se forman preferentemente en las paredes de la fibra mediante expansión o mediante separación de fases sólido-líquidas.

La porosidad de la superficie interior y exterior de las fibras huecas de la membrana semipermeable se encuentra en el intervalo de 10 a 90%. Los poros poseen preferentemente un diámetro en el intervalo de 0,01 a 1,5 μm .

Las fibras huecas de la membrana poseen una superficie interior y una superficie exterior. La superficie interior representa a este respecto la superficie del lumen de las fibras huecas y la superficie exterior se compone en la superficie del lado exterior de las fibras huecas. Toda la superficie de las fibras huecas se encuentra entre 0,1 y 6 m^2 .

El soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, puede presentarse en forma de partículas o en forma de fibras huecas. Si el soporte está presente en forma de fibras huecas, el soporte y la membrana permeable a los gases están combinadas en una unidad o forman una unidad o forman en común un componente inseparable. El soporte en forma de fibras huecas comprende a este respecto todas las cualidades anteriormente mencionadas de la membrana permeable a los gases. El soporte en forma de fibras huecas cumple en este caso dos funciones. Por una parte, se ocupa de un intercambio de gases, preferentemente un intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, entre la corriente de la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal por un lado de la fibra hueca y la corriente de gas por el otro lado de la fibra hueca. Simultáneamente, está recubierto con sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. De esta manera, el soporte lleva a cabo una segunda función, es decir, la unión simultánea y con ello la eliminación de sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

Como forma de realización alternativa, el soporte puede estar presente en forma de partículas. Las partículas también se componen de polímeros. A este respecto las partículas se seleccionan del mismo grupo de polímeros de las fibras huecas que se expusieron para las fibras huecas. Se prefieren para partículas los siguientes polímeros:

metacrilamida-N, N'-metileno-bis(met) acrilamida-alil glicidil éter, glicidil metacrilato, poli(ácido acrílico), dextrano, celulosa regenerada, celulosa, polisacáridos, polimetacrilato, polihidroximetacrilato, polisulfona, polietersulfona, copolímeros de estireno-glicidil metacrilato, copolímeros de estireno-glicidil metacrilato-polivinilo, siliconas, copolímeros de estireno-anhídrido maleico, crosprovidona (polímeros popcorn), combinaciones de estireno-polivinilpirrolidona con crosprovidona, zeolitas, MCM's ($Mm/x[AlmSin02(m+n)]$ pH₂O), poliamidas, polihidroximetacrilato, poli(ácido de metilmetacrilato metacriloilamido glutamínico), quitosano (éter etilenglicol diglicidil) (quitosano-EGDE), quitosano, poli(glicidil metacrilato-co-etileno dimetacrilato), polivinil alcohol, poliacrilamida.

Las partículas pueden estar presentes en distintas formas: esférica, cilíndrica, irregular, circular. Las partículas presentan un diámetro de 50 μ m-5 mm. El diámetro interior de las partículas circulares se encuentra entre 20 μ m-4,5 mm. Por su dimensión y sus formas, las partículas están en condiciones de formar paquetes en las columnas del dispositivo, que contienen canales que son permeables para los componentes de sangre y sangre completa, sobre todo para las células sanguíneas. Se evita de esta manera una obstrucción del paquete de partículas en las columnas. Las partículas contienen asimismo una superficie exterior.

Además, el soporte puede presentar poros, tanto como en forma de partículas como también en forma de fibras huecas o haces de fibras huecas. Si el soporte está presente en forma de fibras huecas, los poros se encuentran en sus paredes y atraviesan completamente las paredes, de manera que los poros forman canales entre el lado interior (el lado del lumen) y el lado exterior de las fibras huecas. A través de estos canales se difunden las moléculas de oxígeno y dióxido de carbono. Las moléculas de oxígeno y dióxido de carbono también pueden difundirse directamente a través de las paredes de las fibras huecas.

La porosidad de las partículas o fibras huecas se encuentra en el intervalo de 10 a 90%. Los poros contienen un diámetro en el intervalo de 0-5 μ m y preferentemente contienen un diámetro de 0-1,5 μ m. Los poros en las partículas o fibras huecas contienen asimismo una superficie, que se denomina superficie interior de los poros o superficie de los poros.

Las superficies del soporte presentan grupos químicos funcionales que son parte del polímero del que se compone el soporte, o que se prepararon mediante activación, modificación o reacción con un reticulante de las superficies de los soportes.

Las superficies pueden activarse o modificarse mediante radiación energética, exposición a la luz, oxidación, expansión hidrolítica, mediante reacciones fotoquímicas, tratamiento del plasma, mediante halogenación, sulfoclorinación, clorometilación, esterificación, eterificación, epoxidación, mediante conversión con formadores de radicales, aminas, amidas, imidas, isocianatos, aldehídos, cetonas, nitrilos, compuestos de vinilo, ácidos carboxílicos y derivados, así como compuestos de diazo.

Como grupos químicos funcionales o moléculas reticulantes sobre la superficie del soporte se tienen en cuenta los siguientes:

fosgeno, formaldehído, glioxal, acroleína, glutardialdehído, azidas, ésteres activados, anhídridos, cloruros de ácido, ésteres, anhídridos mezclados, bromuro de cianógeno, difluordinitrobenzoceno tiosocianatos, epóxidos, imidas, isocianatos, grupos uretina, diisocianatos, triisocianatos, maleinimida, dicitlohexilcarbodiimida, N,N-bis-(trimetilsililsulfurdiimida), peróxidos, grupos de vinilacetona, compuestos diazo aromáticos, vinilsulfonas, triclorotriazina, monoclorotriazina, diclorotriazina, bromacrilamida, difluorcloropirimidina, trifluoropirimidina, dicloroquinoxalina, grupos cloracetilamina, cloracetilurea, β -halogenopropionamida, α,β -dihalogenopropionamida, β -propionamida de amonio cuaternario, β -sulfatopropionamida, β -sulfonilpropionamida, alcano-dicarboxamidas sustituidas, alcano monocarboxilatos sustituidos, cicloalcano-carboxamidas sustituidas, alqueno-monocarboxamidas, arilamidas, crotonamidas, acrilamidas sustituidas, mono, di y trihalogenarilamidas, crotonamidas sustituidas, alqueno-dicarboxamidas, halogenmaleinimidas cíclicas, alquino-carboxamidas, cetonas alifáticas sustituidas, amidas de cetonas alifáticas sustituidas, amidas de ácidos sulfónicos alifáticos sustituidos, metanosulfonamidas sustituidas, etanosulfonamidas sustituidas, β -tiosulfatoetilsulfonamidas, amoniometansulfonamida cuaternaria, vinilosulfonamida, β -clorvinilosulfonamida, ésteres de ácidos sulfónicos alifáticos reactivos, ácidos etilsulfónico β -sustituido, β -tiosulfatoetilsulfona, β -halogenvinilsulfona, derivados de etilamina β -sustituidos, β -sulfatoetilamina, β -halogenetilpirazolona, N-(β -halogenetil)amida, N-(β -sulfatoetil)amida, β -compuestos de etilamonio sustituidos, β -etilamidas sustituidas de ácido sulfónico, N, β -halogenetilsulfonamida, β,γ -dihalogenpropionilamida de ácidos sulfónicos, β -sulfatoetilamida de ácidos sulfónicos, etilenimina y compuestos de etilenimina, grupos alilo, grupos propargilo, dialilftalato, trialilcianurato, derivados de bencilo, 2-ácidos carboxílicos de tiazol sustituidos, clorsulfonilpiridina, 4-dicloropiridina 3,5-diciano 2,6 sustituida, 2,6-bis-(metilsulfonil)-piridina-4-cloruro de carbonilo, cloropiridazina, dicloropiridazona, 1-alquil-4,5-dicloro-6-piridazona, cloro y bromopiridina, 3-(2,4,5-tricloropirimidil(6)amino)anilina, 4,5,6-tricloropirimidina-2-cloruro de carbonilo, trifluoropirimidina, 2-derivados de clortriazinilo, 2-cloro-4-alquil-s-(trizinil-6-ácidos aminocarboxílicos), 2-clorobenzotiazolcarbonilo, 6-amino-2-fluorbenzotiazol, 2-metilsulfonil-6-aminobenzotiazol, cloruro de 2,3-dicloroquinoxalina-6-carbonilo, cloruro de 1,4-diclorftalazina-6-carbonilo, cloruro de 3-cloro-1,2,3-benzotriazina-1-N-óxido-7-carbonilo, fluoro-2-nitro-4-azidobenceno, éster de ácido sulfónico, N-sulfonilurea, tiosulfato S-alquiléster, N-metililolurea, N,N-dimetilol-glioxal-monoureína, tereftaldialdehído, mesitilentialdehído, grupos de isotiuronio, triaciiformal, 4-azido-1-fluoro-2-nitrobenceno, N-(4-azido-2-nitrofenil) -1,1-ácidos aminoundecanoicos y ácidos de oligometacrilato.

5 Grupos químicos funcionales preferentes son aminas primarias, que pueden transformarse con compuestos de carbonilo en iminas y a continuación pueden convertirse opcionalmente mediante hidrogenación en una unión de aminas estable. Además, los ácidos carboxílicos pueden inmovilizarse en aminas mediante una unión de amidas. Se prefiere el uso de aziridinas, oxiranas, maleinimidas, ésteres N-succinimídicos, N-hidroxisuccinimidas, hidrazidas, azidas, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres de ácidos carboxílicos y epóxidos.

10 Los grupos químicos funcionales se aprovechan para inmovilizar las sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición sobre las superficies del soporte. Las sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se denominan de manera abreviada en lo sucesivo como sustancias.

15 Las siguientes combinaciones de las distintas superficies del soporte se revisten deliberadamente con las sustancias:

- soporte en forma de fibras huecas: superficie exterior o superficie del lumen
- soporte en forma de fibras huecas: superficie exterior y superficie del lumen
- 20 - soporte en forma de partículas: superficie exterior de las partículas
- soporte en forma de partículas: superficie exterior y superficie de los poros

Las superficies recubiertas son respectivamente las de los soportes que están en contacto directo con la sangre, los sustitutos de la sangre o las soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

25 La inmovilización de las sustancias tiene lugar preferentemente de manera covalente. No obstante, también es posible una conexión diferente, por ejemplo mediante interacciones hidrófobas, electrostáticas y/o iónicas. Las sustancias pueden estar unidas directamente a las superficies del soporte mediante los grupos químicos funcionales.

30 De manera alternativa, las denominadas moléculas de ligador, también conocidas como espaciadores o reticulantes, pueden unirse a los grupos químicos funcionales sobre las superficies de los soportes. A este respecto, se trata de moléculas lineales y alargadas que están provistas con una funcionalidad reactiva en cada extremo. Uno de estos extremos puede unirse deliberadamente a los grupos químicos funcionales sobre las superficies de los soportes. El otro extremo con su funcionalidad está a disposición para unir las sustancias a las superficies de los soportes. Con ello, las sustancias pueden estar unidas a través de ligadores a las superficies de los soportes. Como ligador pueden utilizarse los compuestos lineales descritos, en los que la funcionalidad reactiva también se selecciona del grupo de los grupos químicos funcionales mencionados. Resulta determinante para la elección de la funcionalidad reactiva idónea que esté en condiciones de reaccionar y formar una unión con los grupos químicos funcionales existentes en la superficie de los soportes. De manera alternativa, se puede seleccionar como ligador una de las denominadas moléculas reticulantes.

40 Las sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se seleccionan del siguiente grupo de sustancias:

45 poli(ácido acrílico) y sus derivados, albúmina, complejos de quelato de metal, ciclodextrinas, intercambiadores iónicos, poli y oligoaminoácidos lineales y cíclicos, poliaminoácidos modificados, polietilenimina modificada y no modificada, polialilamina y polialilamina modificada, oligopéptidos básicos, grupos amida inmovilizados, histidina, polipropileno, polietileno, poli(fluoruro de vinilideno), politetrafluoroetileno, grupos alquilarilo, monoaminoalcanos, toxina 1 del síndrome de shock tóxico - péptidos de unión (toxic shock syndrome toxin 1 - péptidos de unión, TSST 1 - péptidos de unión), diaminoalcanos, poliaminoalcanos, heterociclos aromáticos que contienen nitrógeno y sus derivados, péptidos antimicrobianos (PAM), proteína que neutraliza las endotoxinas (endotoxin neutralizing protein, ENP), péptidos sintéticos, polilisina, HDL, colesterol, polimixina B y polimixina E (colistina), lípidos formadores de membrana y lipoproteínas y polisacáridos y lipopolisacáridos, glicoproteínas, ésteres de colesterol, triacilglicerolos, esteroides en general, fosfolípidos, esfingolípidos, lipoproteínas con y sin porcentaje cíclico, lipooligosacáridos con porcentaje de proteína, péptidos con la fórmula $R-(Lys-Phe-Leu)_n-R_1$, con R y $R_1 = H$ o en el que R representa un grupo protector de amino o representa hidrógeno y R_1 representa un grupo protector de carboxilo o representa hidrógeno, restos de aminoácido, restos de ácido graso con una longitud entre 1-100 átomos de carbono, preferentemente de 1-10 átomos de carbono; compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, ácidos carboxílicos aromáticos funcionalizados con grupos de nitrógeno y/o sus derivados. La heparina, derivados de la heparina, heparán, derivados de heparán, oligosacáridos así como polisacáridos y preferentemente oligosacáridos así como polisacáridos que contienen ácido idurónico, ácido glucurónico, glucosamina, galactosamina son de acuerdo con la invención poco o no preferentes para la adsorción de endotoxinas y por ello no se usan, o no se usan preferentemente, para la adsorción de toxinas.

65 Las sustancias preferentes para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal son albúmina, péptidos sintéticos, lipoproteínas con y sin

porcentaje cíclico, lipooligosacáridos con porcentaje de proteína, péptidos antimicrobianos (PAM), HDL, colesterol, proteína que neutraliza las endotoxinas (PNE) y toxina 1 del síndrome de shock tóxico - péptidos de unión (toxina 1 del síndrome de shock tóxico - péptidos de unión, TSST 1 - péptido de unión).

5 Para el recubrimiento deliberado de la superficie exterior del soporte en forma de fibras huecas o para la inmovilización deliberada de sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición sobre esta superficie se llenan en primer lugar los poros y después el espacio interior, el lumen, del soporte con un medio. En las condiciones de llenado, el medio es líquido y por eso cubre completamente la superficie del lumen y los poros. Además, este medio no es miscible con una solución que se usa a
10 continuación para cubrir la superficie exterior de los soportes en forma de fibras huecas. Por el hecho de que el medio cubre completamente la superficie del lumen y la superficie interior de los poros y no es miscible con la solución para cubrir la superficie exterior de los soportes, la solución para cubrir la superficie exterior de los soportes no puede revestir las superficies del lumen o las superficies interiores de los poros, de modo que solo tiene lugar un
15 recubrimiento sobre la superficie exterior de los soportes en forma de fibras huecas. Tras el recubrimiento de la superficie exterior de los soportes en forma de fibras huecas, que se desarrolla preferentemente de forma completa o cuantitativa, se saca el medio del lumen y los poros del soporte.

Para un recubrimiento deliberado de la superficie del lumen del soporte en forma de fibras huecas se llenan en primer lugar los poros con el medio. Después se llena el lumen del soporte con la solución que se usa para el recubrimiento de
20 la superficie del lumen en forma de fibras huecas. Tras el recubrimiento de la superficie del lumen, que se desarrolla preferentemente de forma completa o cuantitativa, se saca el medio de los poros del soporte y la solución del lumen del soporte.

La superficie exterior y la superficie del lumen del soporte en forma de fibras huecas pueden revestirse de manera similar, en la que en primer lugar se llenan los poros con el medio y después se llena el lumen con la solución para el
25 recubrimiento y se rodea la superficie exterior del soporte con la solución para el recubrimiento. Como medio se utilizan C1 hasta C20-alcanos lineales, ramificados, acíclicos o cíclicos, como hexano, heptano o dodecanol.

Se obtiene un soporte en forma de fibras huecas, que solo presenta un recubrimiento sobre su superficie exterior, mientras que las superficies de su lumen permanecen sin recubrimiento. O se obtiene un soporte en forma de fibras huecas, que solo presenta un recubrimiento en las superficies de su lumen, mientras que sus superficies exteriores permanecen sin recubrimiento. Por tanto, a través del llenado del lumen y los poros del soporte podrían protegerse
30 deliberadamente superficies determinadas de los soportes de determinados recubrimientos.

Para el recubrimiento de la superficie exterior del soporte en forma de partículas así como las superficies interiores de sus poros o para la inmovilización de sustancias para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición sobre estas superficies, las partículas se suspenden en la solución para el recubrimiento y de ese modo se llenan también los poros. Tras el recubrimiento de
35 las superficies exteriores del soporte en forma de partículas así como de las superficies interiores de sus poros, que se desarrolla preferentemente de forma completa o cuantitativa, se extrae la solución de las partículas y de los poros del soporte.
40

Por las superficies deliberadamente recubiertas y no recubiertas, los soportes obtenidos presentan respectivamente características diferentes sobre estas superficies.
45

En los soportes en forma de fibras huecas se recubre la superficie exterior o la superficie del lumen con sustancias, de modo que en la superficie exterior o la superficie del lumen puede fluir sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. La otra superficie respectiva del soporte en forma de
50 fibras huecas permanece no cubierta. Dado que el soporte se compone preferentemente de polímeros hidrofóbicos, la superficie no cubierta presenta por tanto características hidrofóbicas. Sobre esta superficie no cubierta se conduce la corriente de gas.

Por tanto, en un soporte en forma de fibras huecas, la superficie no cubierta sobre la que se conduce la corriente de gas se encuentra en frente de las sustancias que cubren la superficie, que está en contacto con la sangre, sustitutos de
55 la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. Ambas superficies están unidas por los poros, que llevan a través de la pared de los soportes de fibras huecas. Las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición adsorben a las sustancias con las que están recubiertos el lumen o la superficie exterior del soporte y se retienen sobre estas superficies. Las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición se extraen por tanto de la sangre,
60 sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. Si se trata de sangre, el dióxido de carbono contenido dentro se difunde a través de los poros del soporte al espacio invadido de gas y se evacúa de la corriente de gas. Al mismo tiempo, el pequeño diámetro de los poros, la propiedad hidrofoba de la superficie que está en contacto con la corriente de gas y la superficie interior impide también a la corriente sanguínea pasar por los poros al espacio invadido de gas.
65

El diámetro de los poros se selecciona de manera que sea más pequeño que el diámetro de una célula sanguínea. Se prefiere un tamaño de poro de $\leq 1,5 \mu\text{m}$, más preferentemente un tamaño de poro de $\leq 1,0 \mu\text{m}$, ya que el tamaño de poro máximo de $1,5 \mu\text{m}$ es menor que las células sanguíneas más pequeñas, que tienen un diámetro de aproximadamente $2 \mu\text{m}$. Por eso, las células sanguíneas no pueden penetrar en los poros del soporte.

5 El oxígeno contenido en la corriente de gas también puede difundirse por los poros del soporte y de esta manera llegar al espacio por el que fluye la sangre. Esto resulta en un enriquecimiento de la sangre con oxígeno. De esta manera, pueden eliminarse las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y el dióxido de carbono de la sangre y al mismo tiempo se enriquece el oxígeno en sangre.

10 Como se ha mencionado anteriormente, se impide que la corriente sanguínea cruce a través de los poros del soporte en el espacio por el que fluye el gas, entre otros por la propiedad hidrofóbica de la superficie del soporte en forma de fibras huecas que está en contacto con la corriente de gas y la superficie interior de los poros. En aparatos que solo efectúan un intercambio de gases en sangre, la invasión de, por ejemplo, plasma sanguíneo en el espacio por el que fluye el gas es un problema frecuente y grave que impide el intercambio de gases. En comparación con un aparato que solo realiza un intercambio de gases en sangre, en el dispositivo de acuerdo con la invención con doble función se ha comprobado sorprendentemente que no se presenta una invasión de, por ejemplo, plasma sanguíneo en el espacio por el que fluye el gas o se presenta solo muy rara vez y el intercambio de gases es eficaz, sin impedimentos y con elevadas velocidades de transferencia de gas.

20 La superficie interior o la superficie exterior del soporte en forma de fibras huecas, o la superficie exterior del soporte en forma de partículas pueden presentar un recubrimiento hemocompatible además del recubrimiento de sustancias. El recubrimiento hemocompatible se aplica respectivamente en cada lado de las fibras huecas, que estarán en contacto con la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. El recubrimiento hemocompatible impide o disminuye las reacciones de la sangre sobre las superficies del dispositivo reconocidas como ajenas y lleva por ello a un tratamiento respetuoso con el paciente. Sorprendentemente, se ha comprobado que, en caso de recubrimiento de las superficies de los soportes con sustancias y adicionalmente con un recubrimiento hemocompatible, ambos recubrimientos pueden llevar a cabo sus funciones completas y sin entorpecerse mutuamente. A este respecto, la función del recubrimiento de las superficies del soporte con sustancias consiste en la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. La función del recubrimiento hemocompatible consiste en el impedimento o la disminución de reacciones de la sangre a las superficies del soporte y el dispositivo reconocidas como ajenas. Se había temido que el recubrimiento hemocompatible adicional de las superficies del soporte pudiera llevar a un cambio de sus características de superficie, que podrían repercutir de manera perjudicial en la interacción de las sustancias sobre la superficie del soporte con toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y de esta manera podrían reducir la capacidad de unión de las sustancias para las toxinas mencionadas. Sorprendentemente, este temor no se ha confirmado.

40 El recubrimiento hemocompatible se compone de heparina o de polisacáridos químicamente modificados, es decir, de derivados químicos de los polisacáridos. Las modificaciones químicas de los polisacáridos consisten en desulfatación, resulfatación, desacilación y/o reacilación en distintas medidas. Los polisacáridos se seleccionan del siguiente grupo: glicosaminoglicanos, oligo y polisacáridos sintéticos, glucosaminoglicanos, heparina y heparán sulfato químicamente modificados, sulfato de condroitina, dermatán sulfato, queratán sulfato, hialuronan, ácido onufínico, carrageenanos, quitina, xilanos, dextranos, mannanos, xiloglucanos, galactanos, xantanos, arabinogalacturonanos, rhamnogalacturonanos, galactomananos, pectinas, amilopectinas, lambda, agar-agar, agarosa, algina, alginatos, goma ghatti, goma arábica, goma tragacanto, goma karaya, goma garrofín, goma guar, goma de tara, manucol, kelgina, pululana, isoliquenina, Nigeran micodextrano, Elsinoe leucospila a-glicano, alternan, Evernia prunastri a-glicano, pustulan, ácido islandés, ácido luteico, microellobosporia mannoglucon, agrobacterium b-glucano, rhizobium b-glucano, acetobacter b-glucano, micoplasma b-glucano, escherichia coli (1-2)-b-oligoglucosidos, curdlan, laminarina, paramilo, crisolaminarina, celulina, micolaminarina, liquenina, calosa, furcellarón, heparina, uroquinasa, copolímero HEMA-St-HEMA y poli-HEMA y sus derivados químicos.

50 Un recubrimiento hemocompatible de este tipo es opcional y también preferente solo en pocos casos, en los que las sustancias utilizadas para el recubrimiento hemocompatible no se utilizan para la adsorción de toxinas ni tampoco contribuyen a la adsorción de toxinas.

60 Además, la superficie interior o la superficie exterior de las fibras huecas puede presentar un recubrimiento que reduzca la tensión superficial. El recubrimiento que reduce la tensión superficial se aplica a este respecto en cada lado de las fibras huecas que estarán en contacto con la sangre. La reducción de la tensión superficial lleva a una imprimación eficiente del dispositivo.

65 Antes de la aplicación del dispositivo en un paciente, debe llenarse con líquido todo el espacio interior previsto para la corriente de sangre. Este proceso se denomina imprimación y el volumen de líquido necesario es el volumen de imprimación. La imprimación es necesaria para extraer completamente el gas no deseado del espacio interior del dispositivo que lleva la sangre, para humedecer la superficie del espacio que lleva la sangre y para garantizar que la circulación sanguínea extracorpórea está completamente llena de líquido cuando el dispositivo está unido a la

corriente sanguínea del paciente. Por el término “espacio interior del dispositivo que lleva la sangre” o “espacio que lleva la sangre” se entienden todos los espacios o superficies que están en contacto con sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. El espacio interior del dispositivo que lleva la sangre o el espacio que lleva la sangre también forma parte de la cámara del dispositivo, por la que fluye respectivamente sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

En caso de que se hayan aplicado agentes humectantes sobre las superficies de los espacios que llevan sangre del dispositivo, pueden extraerse de manera ventajosa durante la imprimación y favorecer el proceso de imprimación. El volumen de imprimación es a este respecto dependiente del volumen de la totalidad de los espacios interiores del dispositivo que llevan sangre. Cuanto mayor sea el volumen de los espacios interiores del dispositivo que llevan sangre, mayor será también el volumen del líquido de imprimación, que se mezcla en el circuito extracorpóreo con la circulación sanguínea del paciente. La mezcla del líquido de imprimación con la circulación sanguínea del paciente lleva a la hemodilución, que implica una carga adicional para el paciente. Por este motivo resulta ventajoso que el volumen de imprimación se mantenga lo más bajo posible. Pueden utilizarse como líquido de imprimación las siguientes soluciones o una mezcla de ellas: solución salina 0,9%, solución de lactato de Ringer, HAES, manitol, heparina, cortisona, solución de bicarbonato de sodio, ácido tranexámico (anteriormente aprotinina).

Para reducir la tensión superficial, las superficies de fibras huecas pueden revestirse de un agente humectante. Pueden utilizarse como medio humectante compuestos anfotéricos, zwitteriónicos, no iónicos, aniónicos y/o catiónicos. Los agentes humectantes para reducir la tensión superficial del recubrimiento se seleccionan del grupo de los siguientes compuestos.

Los agentes humectantes anfotéricos comprenden por ejemplo lauroanfo-carboxiglicinato, por ejemplo MIRANOL 2MHT MOD disponible en Miranol, Inc. (Dayton, New Jersey) o compuestos sinérgicos del mismo. Los agentes humectantes zwitteriónicos comprenden ácido B-N-alquilamino-propiónico, ácido N-alquil-B-iminodipropiónico, ácido graso-imidazolin-carboxilatos, N-alquilbetaínas, sulfobetaínas, sultaínas y aminoácidos, por ejemplo asparagina, L-glutamina, etc. Los ejemplos de agentes humectantes aniónicos comprenden ésteres hidrofóbicos aromáticos y agentes humectantes aniónicos que contienen flúor. Entre los agentes humectantes catiónicos se encuentran metil-bis-talgamidoetil hidrogenado, metilsulfato de 2-hidroxiethylamonio, polímeros condensados cuaternizados solubles en agua, cocoalquil-bis-(2-hidroxiethyl)-metilo y cloruros etoxilatos. Los agentes humectantes no iónicos comprenden alquilaminas alcoxiladas, etanol, isopropanol, metanol, glicerol, alquilpirrolidonas, alcoxilados de alcohol lineales, alquilésteres fluorados incluidos aminoperfluoroalquilsulfonato, N-alquilpirrolidonas, aminas alcoxiladas y derivados de poli(metilvinil éter/anhídrido maleico). Otros agentes humectantes comprenden compuestos oligoméricos o no monoméricos que contienen C12-18 restos hidrofóbicos alifáticos y/o aromáticos y una funcionalidad hidrófila en la misma molécula. Otros agentes humectantes comprenden copolímeros en bloque difuncionales con grupos de hidroxilo terminales secundarios y copolímeros en bloque difuncionales con grupos de hidroxilo terminales primarios. Estos copolímeros en bloque suelen contener bloques de repetición de poli(oxipropileno) o propilenoóxido (POP) y poli(oxietileno) o etilenoóxido (POE). Se prefieren agentes humectantes no tóxicos y hemocompatibles.

El recubrimiento para reducir la tensión superficial con agentes humectantes se aplica de manera reversible sobre la superficie interior y exterior de las fibras huecas, de manera que el agente humectante puede lavarse de las superficies antes de que las superficies entren en contacto con la sangre.

Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan para la eliminación adsorptiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. Las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición se seleccionan del grupo:

fibrinógeno, toxinas relacionadas con una enfermedad infecciosa, toxinas relacionadas con la alimentación, por ejemplo toxinas fúngicas, nicotina, etanol, botulismo; toxinas de actos relativos al trabajo y de actos criminales, por ejemplo acetato de plomo, armas B y C; toxinas en forma de gas, aerosol, líquidos y sólidos como CO; complejos inmunes, medicamentos, drogas, alcohol, detergentes, fosgeno, cloro, cianuro de hidrógeno, nitrosaminas, ácido oxálico, benzopirenos, solanina, nitratos, nitritos, aminas, diclorodisulfido, hidrocarburos halogenados; toxinas bacteriales, micóticas, por ejemplo micotoxinas como epoxi-tricoteceno, ocratoxina A, zearalenona; y de origen protozoario y sus componentes, por ejemplo exotoxinas, endotoxinas, esporas fúngicas; y sus productos de descomposición, toxinas de guerra biológica como microcistinas, anatoxinas, saxitoxinas de origen bacteriano y sus productos de descomposición, insecticidas, bactericidas, drogas y sus metabolitos, estupefacientes, medicamentos y sus metabolitos y sus productos de descomposición, antígenos, ADN, ARN, ENA, inmunoglobulinas, anticuerpos autoinmunes, anticuerpos, también anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-nucleares, virus, retrovirus y componentes virales, como partículas de virus de hepatitis, lípidos, proteínas, péptidos, proteolípidos, glicoproteínas y proteoglicanos, fibrina, priones, nanoarmas, metales, por ejemplo Hg, Cd, Pb, Cr, Co, Ni, Zn, Sn, Sb, e iones de estos metales; semimetales, por ejemplo As; así como iones de estos semimetales, lipopolisacáridos tóxicos y endotoxinas.

Las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición preferentes son lipopolisacáridos tóxicos y endotoxinas.

Las endotoxinas o lipopolisacáridos tóxicos pueden provenir por ejemplo de los siguientes organismos: Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas, Neisseria, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis y Vibrio cholerae.

5 Químicamente las endotoxinas se corresponden a lipopolisacáridos (LPS); los LPS son moléculas anfipáticas. La parte hidrofóbica, el lípido A, contiene de cinco a siete ácidos grasos saturados que están unidos a un dímero de glucosamina. La cabeza hidrofílica de la molécula de LPS consiste en un oligosacárido, la región del núcleo central y el antígeno O, en un polímero de unidades repetitivas de respectivamente tres a seis residuos de azúcar, variando también en una membrana bacteriana (azúcares neutrales con 5-7 átomos de carbono, desoxi y aminoazúcares, ácidos urónicos y aminourónicos, azúcares O-metil, O-acetil, fosfato y aminoácidos sustituidos). La región del núcleo
10 contiene numerosos residuos de hidratos de carbono y residuos de fosfatos negativamente cargados y forma además cationes divalentes, de manera que se origina un tipo de barrera de permeabilidad.

15 Las interacciones fisiopatológicas se basan según el conocimiento actual en el componente tóxico activo de la endotoxina, el lípido A. Reacciona con receptores de células del sistema inmune, principalmente macrófagos. El lípido A se une a este respecto al principio al CD 14 ligado a la membrana (cúmulo de diferenciación). A través de un mecanismo no del todo resuelto de la transducción de señal intracelular, las células afectadas producen y secretan mediadores inflamatorios (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α) y activan con ello el sistema inmune, incluido el sistema inmune humoral.

20 En el contexto de la reacción a la unión del lípido A se liberan también CD 14 de los macrófagos en los alrededores. Estos también pueden influir en las células que en general no reaccionan al lípido A. Por ejemplo, las células del endotelio expresan con más frecuencia secretina e integrina tras la unión de CD 14, que por el contrario causa con más frecuencia una adhesión de leucocitos y plaquetas en las paredes del recipiente.

25 La adhesión con más frecuencia de plaquetas en las paredes del recipiente conduce a la activación de la coagulación y la liberación de quininas (por ejemplo, bradiquinina), lo que resulta en la formación de trombos que ponen en marcha la fibrinólisis como consecuencia de su descomposición. La liberación de quinina también causa una vasodilatación.

30 En resumen, los efectos de las endotoxinas alteran el equilibrio entre inflamación, coagulación y lisis. Las posibles consecuencias consisten en inflamación, mediada por la actuación de mediadores y por la activación del sistema del complemento. Las consecuencias graves son fallos orgánicos, causados por alteraciones de la microcirculación durante la formación de trombos y por el shock debido a la vasodilatación, así como coagulopatías de consumo por la activación de la coagulación y la fibrinólisis.

35 Dado que la región del núcleo contiene numerosas cargas negativas, interacciona preferentemente con grupos electrofílicos o positivamente cargados, como por ejemplo con iones de amonio orgánicos. Esto también explica la adsorción de LPS y endotoxinas a compuestos que contienen nitrógeno, como péptidos antimicrobianos (PAM), proteína que neutraliza las endotoxinas (PNE), péptidos sintéticos, polimixina B y polimixina E (colistina), albúmina, péptidos con la fórmula R-(Lys-Phe-Leu)_n-R con R y R₁ = H, residuos de aminoácidos, residuos de ácidos grasos y n =
40 1-100, preferentemente 1-10; polietilenimina, poliaminoácidos, compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, con grupos de nitrógeno de ácidos carboxílicos aromáticos funcionalizados y/o sus derivados.

45 Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan para el enriquecimiento de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal y para la extracción de dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal. En una velocidad de fluido de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal de 1 l/min los dispositivos consiguen una transferencia de oxígeno de hasta 100 ml/min y en una velocidad de fluido de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal de 7 l/min, una transferencia de oxígeno de hasta 650 ml/min. La transferencia de dióxido de carbono es de hasta 80 ml/min en una velocidad de fluido de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal de 1 l/min y de hasta
50 350 ml/min en una velocidad de fluido de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal de 7 l/min.

55 Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan simultáneamente para la eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal y para el enriquecimiento de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal con oxígeno. La eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición, por ejemplo endotoxinas, y dióxido de carbono de la sangre y el enriquecimiento de la sangre con oxígeno han demostrado ser en conjunto una prevención, alivio o tratamiento efectivos de enfermedades. Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan por tanto para la prevención, alivio o tratamiento de enfermedades que se originan por las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición.
60
65

Los dispositivos de acuerdo con la invención han demostrado ser efectivos contra enfermedades que se originan por la descomposición de bacterias gram-negativas. Los dispositivos de acuerdo con la invención se aplican por tanto para la prevención, alivio o tratamiento de enfermedades que se atribuyen a la presencia de lipopolisacáridos o endotoxinas como fragmentos de membranas de bacterias gram-negativas.

5 Las enfermedades que se originan por toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición o que se atribuyen a la presencia de lipopolisacáridos o endotoxinas como fragmentos de membranas de bacterias gram-negativas se seleccionan del siguiente grupo de enfermedades:

10 endotoxemia, septicemia, fiebre, inflamación, fallo orgánico, fallo multiorgánico, coagulopatía de consumo, rabdomiolisis, necrosis, shock, traumatismo, bacteremia, diarrea, leucocitosis, vasodilación, coagulación debido a hipotensión, fallo circulatorio, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de dificultad respiratoria adulta (síndrome de dificultad respiratoria aguda = SDRA), etc.

15 En particular, el uso combinado de los tratamientos mencionados es una posibilidad efectiva de prevención, alivio o tratamiento de la septicemia. Resulta especialmente ventajosa la aplicación simultánea de los tratamientos mencionados que permiten los dispositivos de acuerdo con la invención, puesto que evitan al paciente muy debilitado por la septicemia hacer frente a dos o tres tratamientos distintos. Por tanto, no solo es muy efectivo, sino también muy respetuoso. Además, el tratamiento sincrónico ahorra un valioso tiempo, que se habría perdido inevitablemente por el
20 tratamiento separado de terapia de sustitución orgánica seguido de una adsorción de endotoxinas. Para el personal del hospital esta aplicación sincrónica no crea trabajo adicional e igualmente ya no hay que decidir si y cuándo debe aplicarse una adsorción de endotoxinas. Esta eliminación del proceso de toma de decisiones así como la aplicación secuencial de dos o más terapias durante la fase crítica de un paciente ahorra un tiempo valioso, de manera que el riesgo de muerte debido a la septicemia se reduce significativamente para el paciente.

25 Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan para la aplicación de un procedimiento para la eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, que comprende los siguientes pasos.

- 30 a) Facilitación de un dispositivo para la eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal; y
35 b) Conducción de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.

A este respecto, las columnas I y/o II, que están presentes en el dispositivo de acuerdo con la invención, pueden utilizarse como un artículo de un solo uso o pueden regenerarse para varias aplicaciones. De este modo, el dispositivo para la eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición
40 y dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal puede comprender un paso adicional c):

- c) Regeneración del dispositivo.

45 Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan asimismo para la aplicación de un procedimiento para enriquecimiento de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal con oxígeno y para la eliminación de dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal, que comprende los siguientes pasos:

- 50 a) Facilitación de un dispositivo para el enriquecimiento de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal con oxígeno y para la eliminación de dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal;
55 b) Conducción de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal; y, opcionalmente,
c) Regeneración del dispositivo.

Los dispositivos de acuerdo con la invención se utilizan simultáneamente para la eliminación de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal y para el enriquecimiento de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal con oxígeno, que comprende los siguientes pasos.

- 60 a) Facilitación de un dispositivo para la eliminación simultánea de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición y dióxido de carbono de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal y para el enriquecimiento de la
65

sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal con oxígeno;

b) Conducción de la sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal; y, opcionalmente,

c) Regeneración del dispositivo.

Un procedimiento para la eliminación de endotoxinas consiste en un procedimiento extracorpóreo. En primer lugar, uno de los dispositivos de acuerdo con la invención se humedece con una solución acuosa, opcionalmente se lava el agente humectante del dispositivo, se llena el dispositivo con una solución tolerable para el paciente y después se conecta a la circulación sanguínea del paciente mediante tubos. La sangre se toma continua o discontinuamente del paciente (aplicación de una sola aguja), las toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición de la sangre se unen en el dispositivo y simultáneamente se enriquece la sangre con oxígeno. La sangre tratada se vuelve a llevar al paciente continua o discontinuamente.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Inmovilización de albúmina sobre la superficie exterior de las fibras huecas en un dispositivo con la columna I

1) Aminación de la superficie exterior de las fibras huecas

Para evitar que el lumen y los poros de la fibra hueca también se aminen, la columna I se llena de un disolvente no miscible con agua, en este caso dodecanol, y a continuación el disolvente se seca sobre las entradas y salidas, relacionadas con la superficie exterior, y se lava con cuidado con una solución salina isotónica y después con agua. El lumen y los poros de la fibra hueca siguen llenos de dodecanol, de manera que está asegurado que solo la superficie exterior de la fibra hueca se amina a continuación.

Las fibras huecas de celulosa en la columna I se enjuagan con una solución al 10% de solución de polietilenimina durante 60 minutos a temperatura ambiente a una velocidad de 1 ml/s, de manera que la solución se conduce por la entrada y la salida de la columna I, de modo que solo se humedece la superficie exterior de las fibras huecas. Por lo tanto, se ajusta una relación de los pesos de las fibras huecas a la solución de polietilenimina de 1:2 (p:p). A continuación se lava con solución salina isotónica y abundante agua hasta la neutralidad.

2) Inmovilización de albúmina

La activación de los grupos carboxílicos de albúmina se efectúa con CME-CDI (N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)-carbodiimida-metil-p-toluensulfato). Para ello se prepara una solución de reacción de albúmina y CME-CDI con una relación en peso de 1:1 (p/p) a 4 °C en un tampón MES 0,1 M ácido (2-(N-morfolino)etanosulfónico) a un pH de 4,75 y se agita durante media hora.

La solución de reacción se conduce durante 4 horas a temperatura ambiente sobre la superficie exterior de las fibras huecas aminadas. A continuación se lava con un tampón PBS y agua hasta la neutralidad.

El dodecanol situado en los poros y en el lumen volátil de manera ventajosa se extrae por la corriente de aire y la columna I se seca durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 2:

Inmovilización de poliaminoácidos o péptidos sobre polisulfona

Las fibras huecas o partículas de polisulfona se provén con grupos amino, como se describe en J Polym Sci Part A: Polym Chem 41: 1316-1329, 2003, por reacción con n-butil-litio, a continuación con benzonitrilo y reducción con cianoborohidruro en un medio ácido para bencilamina. La inmovilización posterior de polilisina se consigue, como se describe en el Ejemplo 1, por la activación de los aminoácidos C-terminales de polilisina con la carbodiimida CME-CDI y la reacción posterior de los grupos funcionales a la unión de péptidos.

De la misma manera, los péptidos antimicrobianos (PAM) y el HDL o colesterol se unieron a las fibras huecas o partículas de polisulfona.

Ejemplo 3:

Inmovilización de heparina sobre partículas

Se incuban 100 g de material soporte en forma de partículas de polimetacrilato con 300 ml de una solución de amoniaco al 25% (p/v) durante 3 h a temperatura ambiente en un evaporador rotatorio (el uso de un agitador destruye las partículas) con movimientos lentos de rotación. Después la solución de reacción se filtra de las partículas y las

partículas aminadas se lavan hasta la neutralidad con agua destilada.

Se disuelven completamente 1,5 g de heparina en una solución de 220 ml de una solución tamponadora MES 0,1 M y 7,5 g de CME-CDI a 4 °C y se agita durante 30 minutos a 4 °C. Esta solución se añade a continuación a las partículas aminadas y se rota durante la noche a 4 °C en una cámara frigorífica.

Después de este tiempo, la heparina unida no covalente se lava con una solución acuosa NaCl 4 M de las partículas modificadas y las partículas modificadas se enjuagan después durante 30 minutos con agua destilada.

10 Ejemplo 4:

Llenado de los poros de partículas

15 El llenado de los poros de partículas con dodecanol impide la inmovilización de sustancias sobre la superficie de los poros.

Por lo tanto, las partículas se llenan en un matraz de destilación adecuado y se añade dodecanol hasta que las partículas están completamente cubiertas de dodecanol. Después de 10 minutos se filtra el dodecanol. En este caso, los poros siguen llenos de dodecanol.

20 Ejemplo 5:

Inmovilización de heparina sobre la superficie exterior e interior de las fibras huecas

25 En primer lugar, los poros de la fibra hueca (polietersulfona) se llenan con dodecanol, mientras una columna, por tanto ambas cámaras, se llena completamente con dodecanol y se vacía después de aprox. 10 minutos. A este respecto, los poros siguen llenos de dodecanol. El módulo se enfría a continuación a 4 °C.

30 En primer lugar se realiza una aminación de las superficies de fibras huecas conforme al Ejemplo 1. Después de que se han disuelto 7,5 mg de CME-CDI en 220 ml de un tampón MES 0,1 M a un pH de 4,75 también a 4 °C, se bombea la solución originada durante 30 minutos a 4 °C por la columna I y después se extrae. Después de enjuagar con 250 ml de tampón MES frío, la solución de inmovilización de 1,5 g de heparina en 275 ml de tampón MES (pH 4,75) se bombea por la columna I durante la noche a la misma temperatura.

35 Al día siguiente, la heparina unida no covalente se enjuaga con una solución acuosa 4 M NaCl_{aq} y a continuación con agua destilada durante 30 minutos fuera de la columna I. La eliminación de dodecanol de los poros se consigue con isopropanol caliente a 40 °C. Las fibras huecas de este tipo recubiertas de heparina se enjuagan otra vez con agua, NaCl_{aq} 4 M y de nuevo con agua y a continuación se secan.

40 Ejemplo 6:

Inmovilización de toxina 1 del síndrome de shock tóxico - péptidos de unión (TSST 1 - péptidos de unión) sobre fibras huecas

45 Un dispositivo con columna I con un tamaño de poros de las fibras huecas de 0,65 µm, un diámetro interior de las fibras huecas de 0,5 mm y una superficie de membrana de 0,14 m² se enjuagó en círculos con una solución de 94 mg FeSO₄ X 7 H₂O y 84 mg Na₂S₂O₅ en 200 ml de agua. Después de 15 minutos, se añaden primero 3,4 ml de ácido metacrílico y 2 minutos después 3,4 ml de peróxido de hidrógeno (al 30%) en el recipiente de almacenamiento de la solución. A continuación se bombea en círculos la solución otras 2 horas. Después se enjuaga con agua corriente el dispositivo con la columna I para la eliminación de restos de reactivos simultáneamente en el lado interior y exterior de las fibras huecas durante 4 horas. El dispositivo con la columna I se vacía completamente después.

50 En 220 ml de una solución tamponadora MES 0,1 M ácido (2-(N-morfolino)etanosulfónico) (pH 4,75) se disuelven completamente 7,5 g de CME-CDI (N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoetil)-carbodiimida-metil-p-toluensulfato) a 4 °C. Esta solución se bombea a 4 °C durante 30 minutos en círculos por el dispositivo con la columna I. A continuación, la columna I se vacía con bomba y se enjuaga lo más rápido posible con 250 ml de tampón MES 0,1 M frío a 4 °C (pH 4,75). Tras la eliminación de la solución de enjuague, se bombea en círculos una solución de 1 g de péptido de unión de TSST 1 (toxina 1 del síndrome de shock tóxico - péptidos de unión, producción por encargo en Bachem, secuencia: GADRSYLSFIHLYPELAGA) en 200 ml de tampón MES 0,1 M a 4 °C durante 18 horas en el dispositivo con la columna I. Después, la columna I se vacía con bomba y se enjuaga con agua, con solución salina 4 M y de nuevo con agua y se deja secar completamente al vacío.

55 El dispositivo con la columna I seco se llena completamente con dodecanol y después de 10 minutos se vuelve a vaciar completamente. La columna I se enfría a 4 °C.

65

Ejemplo 7:

Eliminación de péptidos de unión a la TSST 1 de la superficie exterior y luminal de las fibras huecas

5 El dispositivo con la columna I enfriado, preparado como en el Ejemplo 6, se llenó con 6 M de ácido clorhídrico frío dentro y alrededor de las fibras huecas y se almacenó durante 15 horas a 4 °C. A continuación, se vacía la columna I y la solución de componentes del péptido de unión TSST 1 se recoge en el ácido clorhídrico 6 M. Después se enjuagó la columna I con agua fría de pH neutro a 4 °C y a continuación se enjuagó con isopropanol caliente a 40 °C. Después se enjuagó otra vez con agua, con solución salina 4 M y de nuevo con agua y se secó.

10

Ejemplo 8:

Recubrimiento de la superficie interior y exterior de fibras huecas de polieterimida con poli(ácido acrílico)

15 1. Aminación de la superficie de fibras huecas de polieterimida

Para la aminación de las superficies de fibras huecas, ambas cámaras de una columna I se llenan lentamente, sin burbujas, por las entradas con una solución de dietilamina acuosa al 4% (agua destilada desgasificada) y se calientan durante 30 minutos a 90 °C. A continuación, se lava la columna I aminada de este tipo con mucha agua caliente destilada y después con agua fría destilada hasta la neutralidad del pH y se seca.

20

2. Recubrimiento con poli(ácido acrílico)

La activación del grupo carbonilo de poli(ácido acrílico) se efectúa con EDC. Para ello se disuelven 25 g de una solución de poli(ácido acrílico) (p/p) al 10% en 175 g de una solución NaCl isotónica y se ajusta a un pH de 4,75. A continuación se mezcla la solución de poli(ácido acrílico) con una solución de 2,50 g de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDC) en 100 ml de una solución NaCl isotónica y se agita durante 45 minutos a temperatura ambiente.

25

30 Las fibras huecas aminadas se añaden a continuación a la solución de poli(ácido acrílico) activada y se incuban durante al menos 4 horas a temperatura ambiente con las fibras huecas.

30

Ejemplo 9:

35 Recubrimiento de fibras huecas con proteína que neutraliza las endotoxinas (PNE)

Para ello se inmoviliza la PNE sobre la superficie exterior de las fibras huecas de propileno en la columna I.

Para ello se bombean en círculo 200 ml de una mezcla de etanol/agua 1/1 (v/v) por la primera cámara en la columna I durante 30 minutos a 40 °C. Después se añadieron 4 ml de 3-(trietoxisilil)-propilamina y se bombeó en círculo otras 15 horas a 40 °C. Después se limpió con 200 ml de etanol/agua y 200 ml de agua durante 2 horas respectivamente. Se disolvieron 220 mg de la PNE a 4 °C en 30 ml de un tampón MES 0,1 M a un pH de 4,75 y se mezclaron con 30 mg de CME-CDI. Esta solución se bombeó en círculos durante 15 horas a 4 °C por la primera cámara en la columna I. A continuación se lavó con agua, solución 4 M NaCl y agua cada 2 horas y se secó.

40

45

De la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 9, las fibras huecas de poliéster y las fibras huecas de silicona se recubrieron con éxito en una columna I con PNE.

Ejemplo 10:

50

Análisis de las superficies modificadas de partículas y fibras huecas

Para determinar el contenido de una sustancia inmovilizada sobre el material recubierto (partículas o fibras huecas), los polímeros de superficie modificada se incubaron con ácido clorhídrico a 100 °C durante 16 horas. Tras la eliminación del ácido clorhídrico, el hidrolizado se separó mediante cromatografía de intercambio aniónico.

55

La señal de un componente seleccionado de la sustancia anteriormente inmovilizada se integra y se compara con el área de la señal del hidrolizado de un preparado estándar con una concentración definida de la sustancia seleccionada. El contenido de las pruebas de las partículas o fibras huecas modificadas en la sustancia inmovilizada se calcula de la relación del área de la señal del hidrolizado poliméricos y del hidrolizado estándar.

60

Ejemplo 11:

Modificación de la superficie de fibras huecas de polipropileno

65

La superficie exterior de fibras huecas de polipropileno se recubre con albúmina. En primer lugar se limpia el material de fibra y el espacio interior de una columna con etanol.

5 El espacio interior de las fibras huecas se llena con dodecanol. La unión covalente de albúmina sobre la superficie exterior de las fibras huecas de polipropileno se realiza según un método estándar de dos pasos adaptado.

10 En el primer paso, se une covalentemente un espaciador de ácido oligometacrílico al polipropileno. En el siguiente paso, el recubrimiento de albúmina se une a la función carboxílica del espaciador de ácido oligometacrílico. Se utilizaron 100 mg de albúmina para el recubrimiento de las fibras huecas.

Ejemplo 12:

Modificación de la superficie de una columna I

15 La superficie de la primera cámara de una columna I se recubre con albúmina. Como en el Ejemplo 11, se limpia en primer lugar la primera cámara de una columna I con etanol. Después se conecta la primera cámara de la columna I con sus conexiones de entrada y salida de sangre a una bomba peristáltica. En primer lugar, se bombean 500 ml de una solución del espaciador de ácido oligometacrílico en la circulación por la primera cámara de la columna I. Después se bombean 500 ml de la solución de albúmina en la circulación por la primera cámara. A continuación, se enjuaga en profundidad la primera cámara con agua desionizada. Se utilizaron 220 mg de albúmina.

20 El contenido de albúmina de las fibras huecas de polipropileno descritas en el Ejemplo 11 y las muestras que se tomaron de la columna I recubierta descritas en el Ejemplo 12 se analizaron como se describe en el Ejemplo 10. Los resultados están representados en la Tabla 1.

25 Tabla 1: Comparación de la asignación de albúmina de fibras huecas de polipropileno y de la superficie de la primera cámara en una columna I

Tabla 1	Fibras de polipropileno	Columna I
Polímero utilizado	72 cm ²	5605 cm ²
Volumen de la solución de albúmina	200 ml	500 ml
Cantidad de albúmina	100 mg	220 mg
Asignación de albúmina	32 pmol/cm ²	3,6 pmol/cm ²

40 El contenido de la superficie medido de las fibras (32 pmol/cm²) es lo suficientemente alto para cubrir un área de una superficie lisa doce veces más grande. Con ello, se considera que el recubrimiento con albúmina también cubre completamente y en general la superficie de la primera cámara de una columna I.

Ejemplo 13:

Determinación de pérdida de plaquetas en un propileno de superficie modificada con albúmina

50 Por cada 4 ml de material de fibra de polipropileno (PP) y material de fibra de PP de superficie modificada con albúmina (preparado como se describe en el Ejemplo 1) se añaden en cada 5 ml de la cámara de goteo de infusión.

55 Las entradas de la cámara de goteo se unen con una válvula de plástico de tres conductos. Todo el sistema se enjuaga con 200 ml de solución salina fisiológica (NaCl). En el caso de un donante de sangre, la vena del antebrazo se punciona con una aguja mariposa. Se toma una muestra de sangre para la determinación de la concentración de plaquetas. A continuación, la salida de la aguja mariposa se une a otra llave de tres conductos y con la conexión libre de la llave de tres conductos a la cámara de goteo llena de NaCl. La sangre puede circular con libertad por ambas cámaras de goteo. Por la conexión libre de la llave de tres conductos se añade heparina para la anticoagulación. La dosis de heparina será lo más baja posible y debe fijarse individualmente para cada experimento. La primera solución NaCl vaciada se desecha. La sangre que fluye se almacena con al menos 3 ml/min, hasta que están recogidos aproximadamente 50 ml de sangre en ambos recipientes de almacenamiento bajo las cámaras de goteo. De esta sangre también se determina el contenido de plaquetas.

Se determinan

- 65
1. La recuperación de plaquetas en la cámara de goteo con el material de prueba recubierto de albúmina
 2. La recuperación de plaquetas en la cámara de goteo con el material de fibras PP de la superficie no modificada

3. En una medición extra, se determina la recuperación de plaquetas en la cámara de goteo sin relleno (valor de referencia).

5 La recuperación de plaquetas para el material no modificado es de aprox. 52%, para el material recubierto con albúmina de aprox. 56% y para la cámara de goteo vacía de aprox. 84%.

Ejemplo 14:

10 Modificación de la superficie de una columna I

Una columna I con un haz de fibras huecas de polimetilpenteno se conecta a sus conexiones de entrada y salida de sangre a una bomba peristáltica. Se bombean respectivamente 500 ml de la solución de polietilenimina y de la solución de albúmina/CME-CDI (véase el Ejemplo 1) en la circulación por la columna I. A continuación se vuelve a enjuagar en profundidad con agua desionizada. Se utilizaron 220 mg de albúmina.

15 La determinación del contenido de albúmina se realiza según la prescripción del Ejemplo 10.

Ejemplo 15:

20 Análisis in vitro de la adsorción de endotoxinas en una columna I recubierta

Condiciones experimentales:

25 Perfusato: plasma citratado bovino mezclado con endotoxina (150 I.E., LPS de E. coli 055:B5, Sigma-Aldrich)
 pH = 7,5; OFSP (tensión superficial): $53,5 \pm 0,8$ mN/m
 Tasa de perfusión 10 ml/min
 Tasa de gas 10 ml/min
 Temperatura de gas 22 °C
 Temperatura de perfusión aprox. 37 °C
 30 Duración de perfusión 2 horas

Medidas preparatorias:

35 El compartimento de sangre recubierto de la columna I (primera cámara) se enjuagó con CO₂ hasta que no hubo aire en los capilares y en el espacio de sangre. A continuación, se condicionó el sistema (primera cámara) con una solución salina isotónica en el intercambiador térmico de sangre conectado y la gasificación de oxígeno.

Experimento:

40 La solución salina isotónica se sustituye continuamente por el perfusato mezclado con endotoxina. Tras una duración de perfusión de 24 h se determina el contenido de endotoxina en el perfusato o tras la extracción de plasma mediante análisis del lisado de amebocito limulus (ensayo LAL).

45 De la misma manera como se describe en el Ejemplo 15, se llevaron a cabo los experimentos de adsorción de endotoxinas de sangre completa bovina, solución salina fisiológica y sustitutos de la sangre Oxygent®. De todas las soluciones se extrajo la endotoxina al 90% con ayuda del dispositivo con la columna I de acuerdo con la invención.

Ejemplo 16:

50 Para los dispositivos con la columna II, se usaron los mismos materiales poliméricos para fibras huecas o partículas que para la columna I (Ejemplos 1, 2, 3, 5, 6, 8, 11, 12) con la diferencia de que se escogió un mayor diámetro de los poros (0,01 a 1,5 µm) para permitir el paso del filtrado por las paredes de las fibras huecas en la columna II. Los recubrimientos de las fibras huecas o partículas en la columna II se efectuaron con las mismas sustancias y se llevaron a cabo de la misma manera como se describe en los Ejemplos 1 - 6, 8, 9 y 12. Se produjeron los mismos niveles de sustancia inmovilizada para los distintos materiales polimerizados y sus recubrimientos.

Ejemplo 17:

60 Para los dispositivos con la columna II se determinó asimismo la adsorción de endotoxinas en las fibras huecas recubiertas o en las partículas recubiertas. La adsorción se determinó como se describe en el Ejemplo 15. Para la adsorción de endotoxina del plasma citratado bovino, sangre completa bovina, solución salina fisiológica y de sustitutos de la sangre Oxygent® se encontró asimismo una adsorción de aproximadamente 90% con ayuda del dispositivo con la columna II de acuerdo con la invención.

65

Ejemplo 18:

Para los dispositivos en los que se combinó la columna I con la columna II de acuerdo con la invención, se determinó asimismo la adsorción de endotoxinas en las fibras huecas recubiertas o en las partículas recubiertas. Para ello, se colocaron ambas columnas de manera consecutiva, de manera que la solución que contiene endotoxina fluye primero por la columna I y después por la columna II o la solución que contiene endotoxina fluye en dirección opuesta por ambas columnas. Las otras condiciones para la ejecución de la adsorción son idénticas a las mencionadas en el Ejemplo 15. Para la adsorción de endotoxina del plasma citratado bovino, sangre completa bovina, solución salina fisiológica y de sustitutos de la sangre Oxygent® se encontraron adsorciones de entre 95% y 97% con ayuda del dispositivo compuesto de la columna I y la columna II de acuerdo con la invención. El orden en el que la solución con endotoxinas fluyó por las columnas no tenía ninguna influencia sobre el grado de adsorción de endotoxinas.

Ejemplo 19:

Para los dispositivos en los que se combinó la columna I con la columna II de acuerdo con la invención, se determinó además la tasa de transferencia de gas para oxígeno y dióxido de carbono para la columna I así como la efectividad de la hemofiltración para la columna II.

Transferencia de gas, columna I:

Para determinar la transferencia de gas se colocaron sensores para oxígeno y dióxido de carbono respectivamente antes de la entrada de sangre y después de la salida de sangre. Además, se equipó la entrada de gas de la columna I con una fuente de oxígeno. El plasma citratado bovino y sangre completa bovina se mezclaron con una pequeña cantidad definida de oxígeno y con una elevada cantidad definida de dióxido de carbono. En dos experimentos consecutivos se midió el cambio de la presión parcial del oxígeno y el cambio de la presión parcial del dióxido de carbono en el plasma citratado gasificado y la sangre completa en la circulación por la primera cámara de una columna I. Ambos experimentos con plasma citratado y sangre completa se llevaron a cabo en una columna I con fibras huecas no recubiertas con polimetilpenteno y en comparación con una columna I con fibras huecas de polimetilpenteno, que estaban recubiertas con PNE. La comparación entre las columnas demostró para el plasma citratado y para la sangre completa una transferencia de oxígeno en sangre, que para la columna con fibras huecas recubiertas fue aproximadamente un 20% más bajo que para la columna con fibras huecas no recubiertas. De manera similar, la transferencia de dióxido de carbono de la sangre fue aproximadamente un 20% más bajo para la columna con fibras huecas recubiertas que para la columna con fibras huecas no recubiertas.

Hemofiltración, columna II:

La efectividad de la hemofiltración para la columna II se determinó por los parámetros de creatinina, urea y los electrolitos sodio y potasio respectivamente antes y después de que se midieran la circulación del plasma citratado bovino y la sangre completa bovina. Para ello se utilizó una columna II, que contenía fibras huecas de polietersulfona, que estaban recubiertas con albúmina. La segunda cámara de esta columna se equipó con una salida para el ultrafiltrado y en la circulación de la primera cámara, por la que fluye el líquido que va a ser filtrado, se conectó un dispositivo de alimentación para la solución de sustitución. Las concentraciones de creatinina, urea y sodio y potasio se ajustaron en los líquidos que van a ser filtrados, plasma citratado bovino y sangre completa bovina de la siguiente manera:

Creatinina	3 x 10 ⁻² mg/ml
Urea	2 mg/ml
Iones de sodio	250 mM
Iones de potasio	10 mM

En dos experimentos consecutivos, circularon respectivamente 500 ml de los líquidos que van a ser filtrados a una tasa de flujo de 200 ml/min durante dos horas por la circulación de la primera cámara de una columna II. Tras este tiempo, se determinó el contenido de las sustancias anteriormente expuestas. En la tabla 2 está recopilado el porcentaje eliminado de los líquidos que van a ser filtrados de las sustancias expuestas.

Tabla 2	Porcentaje eliminado
Creatinina	67 %
Urea	70 %
Iones de sodio	61 %
Iones de potasio	56 %

De este modo, las concentraciones de todos los parámetros tras la filtración con la columna II se encuentran en el ámbito fisiológico normal.

5 **Ejemplo 20:**

Para los dispositivos con la columna I se equiparon las fibras huecas con recubrimientos combinados de respectivamente una sustancia hemocompatible y una sustancia ligada a toxinas.

10 **20A.** Heparina y PNE sobre fibras huecas de polimetilpenteno:

15 En primer lugar, se aminó la superficie exterior de las fibras huecas de polimetilpenteno como se ha descrito en el Ejemplo 1. Después de que se han disuelto 5 mg de CME-CDI en 220 ml de un tampón MES 0,1 M a un pH de 4,75 a 4 °C, se bombea la solución originada durante 30 minutos a 4 °C por la primera cámara de la columna I y después se extrae. Después de enjuagar con 250 ml de tampón MES frío, la solución de inmovilización de 1 g de heparina en 275 ml de tampón MES (pH 4,75) se bombea por la primera cámara de la columna I durante la noche a la misma temperatura. Al día siguiente, la heparina unida no covalente se enjuaga con 4 M NaClaq fuera de la cámara y a continuación se lava la cámara con agua destilada hasta la neutralidad. Como último paso, se llevó a cabo el recubrimiento con PNE como se ha descrito en el Ejemplo 9.

20 **20B.** Heparina y albúmina sobre fibras huecas de polimetacrilato:

25 Para la aminación de la superficie exterior de las fibras huecas se condujeron 300 ml de una solución de amoniaco al 25% (p/v) durante 3 h a temperatura ambiente por la primera cámara de la columna I, que contenía las fibras huecas de polimetacrilato. Después se lavó la primera cámara y con ello también la superficie exterior de las fibras huecas con agua destilada hasta la neutralidad. Para el primer paso del recubrimiento se disolvió completamente 1 g de heparina en una solución de 220 ml de una solución tamponadora MES 0,1 M y 5 g de CME-CDI a 4 °C y se agitó durante 30 minutos a 4 °C. Esta solución se bombeó a continuación durante la noche a la misma temperatura por la primera cámara de la columna I. Después de este tiempo, como se ha descrito en el Ejemplo 20A, la heparina unida no covalente se extrajo de la primera cámara y de la superficie de las fibras huecas. Como paso final, se llevó a cabo la inmovilización de albúmina sobre la superficie exterior de las fibras huecas como se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 21:

35 Como se ha indicado en el Ejemplo 15, se probaron también las columnas I recubiertas con un recubrimiento combinado de los Ejemplos 20A y 20B para su capacidad de unión para endotoxinas. Al mismo tiempo, se determinó la transferencia de oxígeno y dióxido de carbono para la columna I de los Ejemplos 20A y 20B como se ha descrito en el Ejemplo 19.

40 Para la adsorción de endotoxina de plasma citratado bovino, sangre completa bovina, solución salina fisiológica y de sustitutos de la sangre Oxygent® se encontraron adsorciones de aproximadamente 90% con ayuda del dispositivo con la columna I de acuerdo con la invención del Ejemplo 20A o del Ejemplo 20B.

45 La transferencia medida de oxígeno y dióxido de carbono para las columnas I de los Ejemplos 20A y 20B se encontraba en el mismo intervalo que para las columnas I en el Ejemplo 19.

Ejemplo 22:

50 Las fibras huecas en las columnas II se equiparon con el mismo recubrimiento combinado como el que se describe en el Ejemplo 20 para las columnas I correspondientes. La efectividad de la hemofiltración para las columnas II con un recubrimiento combinado se determinó a continuación como se indica en el Ejemplo 19.

55 La efectividad de la hemofiltración para las columnas II con un recubrimiento combinado se encuentra en el mismo intervalo que para las columnas I medidas en el Ejemplo 19.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la limpieza de sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal y para el intercambio de gases en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal que comprende una columna con:
- 5
- a) una entrada y una salida para gases o mezclas de gases,
 b) una entrada y una salida para sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal,
 10 c) al menos una membrana permeable a los gases y
 d) un soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.
- 15 2. El dispositivo según la reivindicación 1 que comprende otra columna con:
- a) una entrada para filtrados,
 b) una entrada y una salida para sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal,
 20 c) al menos una membrana semipermeable, y
 d) un soporte, que está recubierto con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.
- 25 3. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que la membrana permeable a los gases y el soporte recubierto están agrupados en una unidad.
4. El dispositivo según la reivindicación 1 o 3, en el que la membrana permeable a los gases es permeable para oxígeno y dióxido de carbono.
- 30 5. El dispositivo según la reivindicación 1-4, en el que la membrana permeable a los gases no es permeable para fluidos y/o en el que la membrana permeable a los gases se compone de uno o varios haces de fibras huecas.
6. El dispositivo según la reivindicación 1-5, en el que las fibras huecas de la membrana contienen poros con un diámetro en el intervalo de 0,01-5 μm y preferentemente un diámetro de 0,01-1,5 μm y/o en el que las fibras huecas de la membrana presentan un diámetro exterior de aproximadamente 0,1-1,5 mm, un diámetro interior de aproximadamente 0,1-1 mm y un espesor de pared de 5-200 μm , preferentemente de 15-50 μm .
- 35 7. El dispositivo según la reivindicación 1-6, en el que el soporte está presente en forma de partículas o en forma de fibras huecas.
- 40 8. El dispositivo según la reivindicación 5, 6 o 7, en el que el soporte está presente en forma de partículas y/o las fibras huecas se componen de un material o polímero seleccionado del grupo y/o las partículas se componen de un polímero, seleccionado del grupo:
- 45 sílices, siliconas, poliolefinas, politetrafluoroetileno, poliésteruretanos, polieteruretanos, poliuretanos, poli(tereftalatos de etileno), polimetilpentano, polimetilpenteno, polisacáridos, polipéptidos, polietilenos, poliésteres, poliestirenos, poliolefinas, polisulfonatos, polipropileno, polietersulfonas, polipirroles, polivinilpirrolidonas, polisulfonas, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poliortoésteres, poliamidas poliaromáticas, óxido de aluminio, vidrios, sefarosas, hidratos de carbono, copolímeros de acrilatos o metacrilatos y poliamidas, ésteres de poli(ácido acrílico), ésteres de poli(ácido metacrílico), amidas de poli(ácido acrílico), amidas de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, polieterimida, poliacrilonitrilo, copolímeros de diacrilato de etilenglicol o dimetacrilato de etilenglicol y glicidilacrilato o glicidilmetacrilato y/o alil glicidil éter, celulosa regenerada, acetato de celulosa, polímeros hidrófobos con adición de polímeros hidrófilos, derivados y copolímeros de los polímeros mencionados.
- 50 9. El dispositivo según la reivindicación 1-8, en el que el soporte está presente en forma de partículas y las partículas presentan un diámetro de 50 μm -5 mm o el soporte está presente en forma de partículas y contiene poros con un diámetro en el intervalo de 0,01-5 μm y preferentemente un diámetro de 0,01-1,5 μm .
- 55 10. El dispositivo según la reivindicación 1-9, en el que la superficie interior y/o la superficie exterior del soporte en forma de fibras huecas y la superficie interior y/o exterior del soporte en forma de partículas están recubiertas con sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal.
- 60 11. El dispositivo según la reivindicación 1-10, en el que las sustancias para la eliminación adsorbtiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos
- 65

de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal están unidas directamente a través de los grupos químicos funcionales o a través de ligadores a las superficies del soporte.

5 12. El dispositivo según la reivindicación 1-11, en el que las sustancias para la eliminación adsortiva de toxinas de origen biológico y químico-sintético, sus metabolitos y productos de descomposición presentes en sangre, sustitutos de la sangre o soluciones para su introducción en la circulación sanguínea humana y/o animal se seleccionan del grupo de poli(ácido acrílico), derivados de poli(ácido acrílico), albúmina, complejos de quelato de metal, ciclodextrinas, intercambiadores iónicos, poliaminoácidos, poliaminoácidos modificados, polietileno modificado y no modificado, polialilamina y polialilamina modificada, oligopéptidos básicos, grupos amidina inmovilizados, histidina, polipropileno, polietileno, poli(fluoruro de vinilideno), politetrafluoroetileno, grupos alquilarilo, monoaminoalcanos, toxina 1 del síndrome de shock tóxico - péptidos de unión, diaminoalcanos, poliaminoalcanos, heterociclos aromáticos que contienen nitrógeno y sus derivados, péptidos antimicrobianos, proteína que neutraliza las endotoxinas, péptidos sintéticos, polilisina, HDL, colesterol, polimixina B, polimixina E, péptidos con la fórmula R-(Lys-Phe-Leu)_n-R₁, con R y R₁ = H, restos de aminoácido, restos de ácido graso con una longitud entre 1-100 átomos de carbono, preferentemente de 1-10 átomos de carbono; compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, ácidos carboxílicos aromáticos funcionalizados con grupos de nitrógeno y/o sus derivados.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65