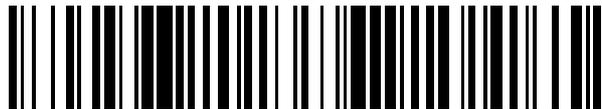


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 418**

51 Int. Cl.:

**B01D 61/00** (2006.01)

**A61M 1/36** (2006.01)

**A61M 1/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2000 E 00930853 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 1315551**

54 Título: **Eliminación en una sola fase de moléculas no deseadas en la sangre circulante**

30 Prioridad:

**03.06.1999 US 137407 P**

**08.05.2000 US 566510**

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

**26.02.2016**

73 Titular/es:

**ADVANCED EXTRAVASCULAR SYSTEMS**

**(100.0%)**

**15430 Camarillo Street**

**Sherman Oaks, CA 91403, US**

72 Inventor/es:

**BRISTOW, DUKE K.**

74 Agente/Representante:

**LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen**

ES 2 561 418 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

Eliminación en una sola fase de moléculas no deseadas en la sangre circulante

#### 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a tecnología para la reducción de la presencia de moléculas no deseadas, incluyendo aquellas relacionadas con estados de enfermedad y aquellas implicadas en el rechazo de órganos y tejidos trasplantados, de la sangre de un huésped. En particular, la invención describe un dispositivo para reducir la presencia de moléculas no deseadas, tales como anticuerpos anti-A y anti-B, un proceso de eliminación en una sola fase.

#### 10 Antecedentes de la invención

15 Tradicionalmente, el trasplante de órganos o de tejidos requiere compatibilidad con el tipo de sangre ABO con el fin de evitar el rechazo del injerto. Normalmente, la sangre del huésped contiene anticuerpos circulantes contra antígenos de tipo de sangre extraña. El trasplante a través de estos grupos sanguíneos ABO conduce al rechazo hiperagudo del injerto dentro de las primeras 24 horas (Kuby J: Immunology. New York, W. H. Freeman and Company, 1997). Los anticuerpos circulantes se unen a antígenos  
20 sanguíneos presentes en glóbulos rojos de la sangre, células epiteliales y células endoteliales que se encuentran en el órgano o tejido del injerto. Estos complejos antígeno-anticuerpo activan el sistema de complemento del huésped, lo que da como resultado la infiltración de neutrófilos en el órgano o tejido del injerto. Los neutrófilos liberan enzimas líticas que destruyen las células endoteliales del injerto, proporcionando una superficie de tejido lesionado a la que pueden adherirse las plaquetas. Se forman  
25 coágulos de sangre masivos dentro de los capilares de injerto, y esta reacción inflamatoria global impide la vascularización.

Los tratamientos actuales para reducir el rechazo incluyen la administración de un régimen de fármacos inmunosupresores antes y después de la cirugía de trasplante. Se han realizado estudios sobre los  
30 métodos que eliminan anticuerpos específicos para los antígenos ABO. Estos métodos también han demostrado efectos beneficiosos en la reducción del rechazo hiperagudo del órgano o tejido trasplantado. Estos métodos son importantes, ya que pueden dar lugar a un método que relajará el requisito de compatibilidad de ABO donante / receptor, lo que a su vez puede ampliar en gran medida los bancos tanto de donantes vivos como de órganos o tejidos de cadáver.

35 Las técnicas actuales para eliminar los anticuerpos ABO incluyen el intercambio de plasma combinado con la administración intravenosa de antígenos ABO solubles (Alexandre GPJ, et al., Neth J Med 28: 231-234, 1985); separar el plasma de toda la sangre por centrifugación o plasmaféresis de doble filtración (DFPP), seguido de inmunoadsorción utilizando concentrados de glóbulos rojos (Slapak M, et al, Transplantation 31: 4-7, 1981); y DFPP seguido por inmunoadsorción en columna de anticuerpos anti-A y B usando antígeno A y B unido con perlas de sílice (Tanabe K, et al., Transplantation Proceedings, 27 (1) 1020-1023, 1995).

45 Estos métodos de la técnica anterior tienen graves problemas que han impedido su adopción como el estándar de cuidado. En primer lugar, existe el riesgo de infección. Debido a que el intercambio de plasma por centrifugación requiere la sustitución por una solución de proteína del plasma, el riesgo de transmisión viral está presente. Además, estas técnicas descritas anteriormente implican en primer lugar una separación del plasma de toda la sangre, y a continuación, un procedimiento adicional para eliminar los anticuerpos ABO del plasma. El plasma separado puede entonces ser despojado de los anticuerpos anti-A y B pre-existentes por inmunoadsorción con antígenos ABO unidos a perlas de sílice en una columna.

50 Un estudio sobre el trasplante renal ha demostrado que pacientes injertados con ABO incompatible que recibieron una o dos sesiones de DFPP y tres o cuatro sesiones de inmunoadsorción en columna no mostraron diferencias significativas en las tasas de supervivencia en comparación con los pacientes que recibieron una injerto de ABO compatible (Tanabe, *supra*). Además, se ha informado de un caso en que el rechazo hiperagudo después de trasplante renal de ABO incompatible accidental fue revertido utilizando plasmaféresis seguido por inmunoadsorción con glóbulos rojos (Slapak, *supra*).

60 La patente US 4,714,556 A describe un aparato de purificación de la sangre para la extracción selectiva de sustancias patógenas de la sangre haciendo circular la sangre a través de fibras huecas que son exteriores al lumen y están en proximidad de los anticuerpos.

65 La patente US 5 871 649 describe un dispositivo para reducir el número de anticuerpos no deseados en la sangre de un paciente.

Resumen de la invención

Esta invención proporciona un dispositivo para la reducción del rechazo por parte de un huésped de un trasplante de órgano o tejido no autólogo causado por la presencia de antígenos extraños en y sobre el órgano o tejido. Esto se logra proporcionando un dispositivo para la eliminación en una sola fase de anticuerpos en la sangre del huésped que se dirigen a los antígenos extraños de acuerdo con la reivindicación 1. Por ejemplo, el rechazo de ABO cruzado puede ser eliminado mediante la eliminación de los anticuerpos anti-A y / o anti-B, en una sola fase, de la sangre del huésped. Esto se realiza pasando la sangre extraída del huésped a lo largo de una vía, que es semi-permeable, que tiene antígenos específicos para los anticuerpos, como por ejemplo antígenos que se unen con los anticuerpos anti-A y anti-B, unidos a la vía, y devolviendo la sangre a la circulación interna del huésped.

En otra realización, esta invención proporciona un dispositivo para eliminar, en una sola fase, el exceso de anticuerpos, tales como se encuentran presentes en ciertos estados de enfermedad, de la sangre de un huésped haciendo pasar la sangre extraída del huésped por una vía, semi-permeable, que tiene antígenos específicos para los anticuerpos inmovilizados no deseados en la vía, y devolviendo la sangre a la circulación interna del huésped de acuerdo con la reivindicación 1.

En aún otra realización, el antígeno no deseado se elimina de la sangre de un huésped en una sola fase haciendo circular la sangre extraída del huésped por una vía, semipermeable, que tiene anticuerpos específicos para el antígeno inmovilizado en la vía, y devolviendo la sangre a la circulación interior del huésped de acuerdo con la reivindicación 8.

En una realización que se describe en el presente documento, una fibra hueca ha incluido antígenos del tipo de sangre A y B que son capaces de secuestrar los anticuerpos específicos para los antígenos A y B de la sangre que fluye. En otra realización que se describe en el presente documento, la fibra hueca con antígeno incluido tiene poros semipermeables que permiten que la diálisis o plasmaféresis de la sangre se produzca al mismo tiempo. En otra realización que se describe en el presente documento, la fibra hueca está acoplada a una pluralidad de membranas perpendiculares que tienen antígeno incluido. Alternativamente, esta pluralidad de membranas también se puede colocar longitudinalmente en el interior y a lo largo de la longitud de la fibra. En la realización más preferida, los antígenos están unidos a la pared de la fibra hueca. En otra realización que se describe en el presente documento, la fibra hueca puede ser sustituida por una membrana plana en un recipiente cerrado en el que la sangre puede fluir a lo largo o pasar a través. En esta realización, se encuentra presente una membrana semi-permeable opcional para dividir la sangre que fluye a partir de una suspensión que inducirá a los componentes de la sangre, como por ejemplo anticuerpos, a intercambiarse a través de la membrana.

También se describe en el presente documento un método para aumentar los bancos de órganos o tejidos disponibles para el trasplante mediante la eliminación en una sola fase, de la sangre del huésped, de anticuerpos específicos de antígenos extraños presentes en el órgano o tejido trasplantado

En el presente documento se describe un sistema de una sola fase para la eliminación de anticuerpos de antígenos específicos de la sangre en una sola fase.

En el presente documento se describe un sistema de una sola fase para la recolección de los anticuerpos de antígenos específicos de la sangre.

En otra realización, se proporciona sangre en circulación que está sustancialmente libre de moléculas no deseadas, en que estas moléculas son capaces de unirse, ya sea específica o no específicamente, a un miembro de unión capaz de ser inmovilizado en una vía. En particular, se describe sangre circulante que está sustancialmente libre de anticuerpos de proteína de la sangre anti-A y de proteína de la sangre anti-B.

Breve descripción de los Dibujos

La Fig. 1 es una vista en sección transversal longitudinal de un sistema de eliminación de anticuerpos de acuerdo con una primera realización.

La Fig. 2 es una vista de la sección en perspectiva longitudinal de un sistema de eliminación de anticuerpos de acuerdo con una segunda realización.

La Fig. 3 es una vista de la sección en perspectiva longitudinal de un sistema de eliminación de anticuerpos de acuerdo con una tercera realización.

La Fig. 4 es una vista de la sección en perspectiva longitudinal de un sistema de eliminación de anticuerpos de acuerdo con una cuarta realización.

La Fig. 5 es una vista en perspectiva desde la parte superior de un sistema de eliminación de anticuerpos de acuerdo con una quinta realización.

La Fig. 6 muestra los resultados de un ensayo que utiliza el método tal como se describe en el presente documento para eliminar los anticuerpos anti-A y anti-B de la sangre.

La Fig. 7 muestra los resultados de un ensayo que utiliza el método tal como se describe en el presente documento para eliminar los anticuerpos anti-A de la sangre, que muestra la alta capacidad del producto.

5 La Fig. 8 muestra los resultados de un ensayo que utiliza el método tal como se describe en el presente documento para eliminar los anticuerpos anti-B de la sangre que muestra la alta capacidad del producto.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

10 Esta invención proporciona un método para la eliminación en una sola fase, de la sangre del huésped, de anticuerpos específicos de antígenos extraños presentes en un órgano o tejido trasplantado. Esto se lleva a cabo haciendo pasar la sangre extraída del huésped a lo largo de una vía cerrada en movimiento como por ejemplo una fibra hueca o un dializador plano que comprende un antígeno específico unido o  
15 se dializan través de la membrana de la vía, mientras que al mismo tiempo se eliminan los anticuerpos de la sangre a través de la unión con el antígeno inmovilizado. La unión puede ser específica, como cuando los antígenos son elegidos para ser los miembros de unión específicos de los anticuerpos, o no específica, como cuando se utiliza una molécula de unión general, como por ejemplo proteína A o proteína G para unir los anticuerpos.

20 De este modo se eliminan los anticuerpos, junto con pequeñas moléculas no deseadas (urea, creatinina, amoníaco), de la sangre del huésped. Además, estos anticuerpos pueden ser recogidos liberándolos de sus miembros de unión.

25 Ampliando esta técnica, la invención también proporciona un medio para la eliminación de otras moléculas no deseadas de la sangre de un huésped. Por ejemplo, los viriones presentes en la sangre debido a una infección viral del huésped pueden ser eliminados mediante la utilización de anticuerpos inmovilizados, monoclonales o policlonales, para el virión.

30 Materiales:

Vía cerrada

35 Se describe una vía cerrada que permite el flujo de sangre y la captura de uno de los miembros de unión de un par de unión, como por ejemplo un anticuerpo y un antígeno. El dispositivo puede estar hecho de una variedad de sustancias, incluyendo, pero sin limitación, nitrocelulosa, celulosa, nylon, plástico, goma, poli(acrilamida), agarosa, poli (alcohol vinílico-co-etileno), y similares y combinaciones de los mismos. El material es semi-permeable para permitir el paso de pequeñas moléculas fuera de la vía.

40 El dispositivo puede estar formado en una variedad de formas, incluyendo pero sin limitación, un dializador plano, una membrana semi-permeable, una fibra hueca semipermeable, una bobina, una membrana de diálisis, un filtro de plasmaféresis, y múltiples y combinaciones de los mismos.

45 La realización preferida tal como se muestra en la Fig. 1 utiliza una fibra hueca semipermeable **1** para la diálisis comercial con el antígeno **3** unido a la pared **4** de la tubería con o sin una molécula de enlace, por ejemplo PEG (polietileno glicol), que conecta una con la otra. El uso de membranas de diálisis con el antígeno unido permite que la inmuoadsorción directa de la membrana del anticuerpo **5** específico y la plasmaféresis se produzcan al mismo tiempo.

50 Alternativamente, se pueden usar otros anclajes para el socio de unión inmovilizado solos o en combinación. Por ejemplo, la fibra hueca **1** puede tener una pluralidad de membranas planas **9** que se colocan longitudinalmente a lo largo de la longitud de la fibra (Fig. 3) o perpendiculares a la fibra (Fig. 2). Los antígenos **3** que no están vinculados de forma difusiva a esta pluralidad de membranas **9**, secuestran los anticuerpos específicos **5** de la sangre a medida que pasan a lo largo de la fibra hueca **1**. Las  
55 membranas **9**, preferiblemente membranas de alto flujo, permiten que las células de sangre y los componentes pasen a través de manera que no se produzca ninguna obstrucción. Los tubos pueden ser con textura, torcidos, o de modificados de otra manera para aumentar la mezcla y la unión de patógenos y antígenos.

60 La Fig. 4 muestra otra realización de la fibra hueca **1**, en que los antígenos están unidos a esferas permeables de flotación libre **11** situadas en medio de la pluralidad de membranas flotantes **9**. Estas esferas se encuentran atrapadas entre las membranas de flujo alto debido a su tamaño. Los antígenos **3** sobre las esferas **11** secuestran a los anticuerpos específicos **5**, eliminándolos de esta manera de la sangre. Se puede añadir aire u otro gas no tóxico a una elevación menor como pequeñas burbujas para la  
65 mezcla y unión posteriores, y a continuación se puede eliminar el gas con una trampa de burbujas estándar a una elevación más alta (que no se muestra). La mezcla inducida por gas puede producirse ya sea en el lado de la carcasa o en el lado del tubo (lumen).

La Fig. 5 muestra otra realización, en que los antígenos **3** están asociados a membranas semi-permeables planas **13** de un dializador de placa plana **15** en lugar de una fibra hueca. El plasma sanguíneo (tal como se muestra mediante flechas hacia abajo **17**) pasa a través de la membrana por convección pero los anticuerpos específicos son retenidos en la membrana. La sangre fluye a lo largo de la vía, de forma continua o interrumpida temporalmente, de izquierda a derecha en la figura.

#### Par de unión

Esta invención se puede utilizar con cualquier par de unión, incluyendo, pero sin limitación un antígeno y un anticuerpo, un receptor y un ligando, un anti-anticuerpo y un anticuerpo, o partes de unión de estas moléculas. Por el término "partes de unión" se entiende cualquier parte de la molécula que es capaz de unirse, ya sea específica o no específicamente, a una molécula asociada ya sea para ser eliminada o para eliminar el miembro de unión de la sangre.

En la realización preferida, los antígenos de grupos sanguíneos ABO están unidos a la superficie luminal para eliminar sus correspondientes anticuerpos de la sangre. Se puede invertir el par de unión antígeno / anticuerpo, en que el anticuerpo se une a la superficie luminal y el antígeno se elimina de la sangre. Se pueden utilizar otros anticuerpos, anti-anticuerpos, y antígenos, como por ejemplo moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), o partes de estas moléculas, para atrapar anticuerpos específicos para estas moléculas. El par de antígeno / anticuerpo también se puede reemplazar con cualquier miembro de conjuntos de pares de unión que tengan afinidades específicas. Ejemplos de ello son ligandos y receptores con alguna especificidad para un patógeno.

Los antígenos de sustancias A y B pueden ser proporcionados por Dade International en Suiza (nombre comercial: Neutr-AB). Esta mezcla de la sustancia A y el antígeno B] puede ser a partir de una variedad de fuentes naturales, incluyendo, pero sin limitación, vacas, cerdos, caballos y seres humanos. Estos antígenos, en sus trisacáridos de forma más reducida, pueden también ser fabricados sintéticamente. Se producirá una mayor afinidad por el antígeno cuando el antígeno coincide con el antígeno original con el que se produjeron los anticuerpos. Asimismo, cuanto más purificado sea el antígeno, más fuerte es la reacción.

Cuanto más antígeno se encuentra presente, inmovilizado directamente sobre la superficie luminal o unido por una molécula de unión en la vía cerrada, más anticuerpo específico puede ser retirado de la sangre que fluye. Del mismo modo, cuanto mayor sea el área superficial de la membrana revestida, mayor será la capacidad para la unión del anticuerpo deseado. Por ejemplo, 100 mg de antígeno unido de forma no difusiva a una fibra hueca puede reducir significativamente los títulos de anti-A y anti-B de 300 a 400 ml de sangre a partir de títulos de medios a altos. La Fig. 6 muestra la capacidad de una fibra hueca modificada para procesar secuencialmente 100 ml de sangre humana conservada. El título se determina utilizando un ensayo de hemaglutinación estándar. Esto muestra que el antígeno unido a la membrana puede eliminar específicamente anticuerpos anti-A y anti-B, y que esta eliminación tiene lugar en los primeros 15 minutos de flujo (alrededor de 3 pasadas de la sangre sobre la membrana), independientemente del título original. Alternativamente, se puede utilizar un tipo de antígeno, como por ejemplo la Sustancia A o B.

La Figura 7 muestra la capacidad de los filtros modificados con un antígeno para los anticuerpos anti-A. La Figura 8 muestra lo mismo utilizando antígeno B para los anticuerpos anti-B. Se hicieron pasar muestras consecutivas de sangre sobre la membrana hasta que la membrana se saturó. En este punto el título de anticuerpos en las muestras de sangre ya no disminuyó al pasar sobre la membrana. La membrana recubierta con anti-A tenía una capacidad de alrededor de 300 a 400 ml. de sangre de título de medio a alto. La membrana recubierta con anti-B tenía una capacidad de alrededor de 600 ml.

La purificación adicional de los antígenos estándar lleva a un aumento de al menos seis veces en la capacidad de eliminar los anticuerpos anti-A y anti-B por mg de antígeno. La purificación se logra mediante la eliminación de componentes que tienen un peso molecular por debajo de 12,000 daltons a partir de la solución de antígeno disponible comercialmente por diálisis. Por ejemplo, la capacidad del anticuerpo anti-A de un filtro de diálisis modificado con aproximadamente 40 mg de antígeno purificado redujo el título anti-A de cada una de seis muestras de sangre de 150 ml a 2 o por debajo. El filtro no purificado modificado por antígeno estándar redujo el título anti-A de la primera muestra de 32 a 8, y no causó reducción de título de las otras cinco muestras. Los resultados fueron similares para los anticuerpos anti-B. Por lo tanto se espera que un filtro de diálisis modificado con 100 mg de purificado pueda ser capaz de reducir significativamente los títulos anti-A y anti-B de 1.8 a 2.4 L de sangre de título medio a alto.

Enlace del miembro de unión con la vía cerrada

El antígeno, el anticuerpo, el miembro del par de unión, el ligando, o las partes de unión del mismo, pueden estar relacionados con la vía cerrada mediante una variedad de técnicas de enlace estándar, incluyendo, pero sin limitación, modificaciones químicas, enlace covalente, un enlace iónico o de hidrógeno fuerte, el uso de un enlazador, etc. El método preferido utiliza el enlace de bromuro de cianógeno estándar (CNBr) que se inicia mediante el tratamiento de la vía cerrada con CNBr seguido de incubación del antígeno y de la vía modificada. El terminal N de la proteína del antígeno se unirá covalentemente al enlazador de CNBr. Otros compuestos para el tratamiento de la vía cerrada incluyen, pero no se limitan a, peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio, epiclohidrina, éter 1,4-butanedioldiglicidol, cloruro cianúrico, carbonildiimidazol, cloruro de sulfonilo sustituido, o sales de piridinio fluorometilo, y el antígeno aplicado en la misma vía. También se pueden utilizar enlazadores químicos estándar, tales como avidina y biotina.

Proceso

Filtración

La filtración de moléculas no deseadas de la sangre se puede lograr utilizando equipamiento de tipo diálisis renal estándar, que extrae sangre desde un brazo y lo devuelve al otro. Alternativamente, cualquier sistema de bombeo conectado al paciente en dos puntos, con el fin de extraer la sangre desde un punto y devolverlo al otro, va a funcionar. La sangre se hace pasar a través de la vía cerrada que tiene miembros de unión inmovilizados. Los miembros de unión secuestran las moléculas no deseadas a medida que avanzan. Pueden ser necesarias varias pasadas de la sangre a lo largo de la vía para eliminar completamente las moléculas no deseadas específicas.

La velocidad de flujo de la sangre en movimiento a través de la vía debe ser lo suficientemente rápida para evitar la coagulación, pero no tan rápida como para dañar las células sanguíneas. Ejemplos de intervalos son de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 ml de sangre por min., preferiblemente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 750 ml / min., y más preferiblemente la velocidad de flujo para la eliminación de anticuerpos utilizando la invención está entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 ml / min. También se puede añadir heparina a la sangre para evitar la coagulación. El procesamiento del volumen de sangre de todo un huésped (~ 5L) requeriría aproximadamente 2,5 horas para lograr la eliminación completa de los anticuerpos u otras moléculas no deseadas de la sangre.

El flujo puede ser continuo. Alternativamente, el flujo puede ser interrumpido para aumentar la interacción de las moléculas no deseadas con sus miembros de unión inmovilizados. Del mismo modo, la forma del dispositivo que tiene los miembros de unión inmovilizados puede ser tal que fomentará algún tipo de remolino y / o reflujo para aumentar el tiempo de interacción entre las moléculas no deseadas y los miembros de unión inmovilizados.

Usos

La presente invención se puede utilizar en la reducción del rechazo de trasplante de órgano o tejido mediante la eliminación de anticuerpos específicos contra antígenos extraños que se encuentran en el órgano o tejido trasplantado y para proporcionar sangre circulante sustancialmente libre de estos anticuerpos. La invención también se puede utilizar como parte de un ensayo cuantitativo para los anticuerpos específicos que se encuentran en la sangre. Por ejemplo, se puede realizar un ensayo de todo el cuerpo para el título de anticuerpos anti-A y anti-B. En primer lugar, los anticuerpos de la sangre pueden ser eliminados mediante la filtración descrita anteriormente. En segundo lugar, los anticuerpos unidos se liberan al competir con antígenos flotantes libres o con otros tampones de fuerza iónica muy baja para evitar la unión. En tercer lugar, los anticuerpos liberados pueden ser titulados utilizando un método como por ejemplo un ensayo de hemaglutinación.

Asimismo, la invención se puede utilizar para purificar anticuerpos específicos de la sangre de forma preparativa sin la necesidad de plasmáfesis. Las fases son similares al ensayo de cuantificación descrito más arriba.

Adicionalmente, la invención se puede utilizar para eliminar el exceso de cantidades de anticuerpos presentes en la sangre.

**Reivindicaciones**

- 5 1. Un método para reducir el número de anticuerpos no deseados en la sangre de un paciente, que comprende:  
una fibra hueca semi-permeable (1) con una pluralidad de membranas planas (9) que están posicionadas de forma sustancialmente perpendicular a la fibra (1) y antígenos (3) inmovilizados en la pluralidad de membranas planas (9).
- 10 2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en que los antígenos (3) son específicos para los anticuerpos no deseados.
- 15 3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, en que los anticuerpos son anticuerpos asociados con un estado de enfermedad **caracterizado por** un exceso de anticuerpos presentes en la sangre.
- 20 4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 3, en que los anticuerpos no deseados se seleccionan a partir del grupo que consiste en anticuerpos de proteína de sangre anti-A, anticuerpos de proteína de sangre anti-B, anticuerpos de anti-proteína A, anticuerpos de anti-proteína G y anticuerpos contra moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad.
- 25 5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, en que los anticuerpos no deseados son anticuerpos de proteína en sangre anti-A o anticuerpos de proteína en sangre B.
- 30 6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en que los antígenos están unidos a la pluralidad de membranas mediante un proceso seleccionado a partir del grupo que consiste en modificación química, enlace covalente, enlace iónico fuerte, enlace de hidrógeno y utilización de una molécula de unión.
- 35 7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en que la modificación química se consigue mediante el tratamiento con un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en bromuro de cianógeno, peróxido de hidrógeno, periodato de sodio, epiclorohidrina, 1,4-butanedioldiglicidol éter, cloruro cianúrico, carbonildiimidazol, cloruro de sulfonil sustituido y sales de fluorometil piridinio.
- 40 8. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en que los antígenos están unidos a la pluralidad de membranas mediante moléculas de unión de avidina o biotina.
- 45 9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en que la fibra hueca semi-permeable está compuesta de un material seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrocelulosa, celulosa, nylon, plástico, caucho, poli(acrilamida), agarosa, poli(vinilalcohol-co-etileno) y combinaciones de los mismos.
- 50 10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, en que la fibra hueca semi-permeable es al menos parcialmente rugosa o torcida para aumentar la mezcla de la sangre dentro de la fibra hueca, incrementando de esta manera el contacto de la sangre con los anticuerpos inmovilizados.
- 55 11. El dispositivo de la reivindicación 2, en que los anticuerpos o antígenos específicos para los antígenos o anticuerpos no deseados también están inmovilizados en las paredes de la fibra hueca semi-permeable.
- 60 12. El dispositivo de la reivindicación 1, en que la pluralidad de membranas se proporcionan dentro de la fibra hueca semi-permeable, dividiendo de esta manera la longitud de la fibra hueca semi-permeable en tres o más secciones sucesivas.
13. El dispositivo de la reivindicación 12, en que la fibra hueca semi-permeable comprende además esferas portadoras permeables atrapadas dentro de secciones sucesivas definidas por dos membranas, en que el diámetro de las esferas es inferior al diámetro de la fibra hueca semi-permeable, y en que los antígenos específicos para los anticuerpos no deseados están también inmovilizados en las esferas.

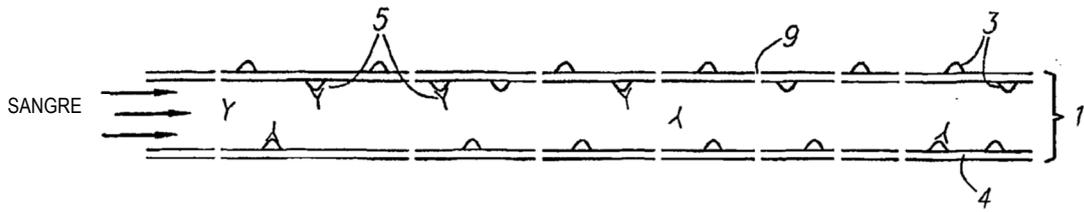


FIG. 1

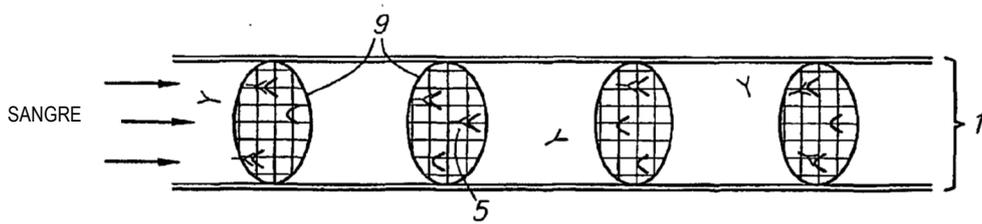


FIG. 2

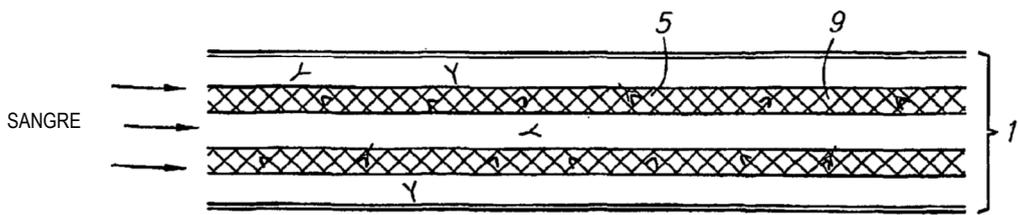


FIG. 3

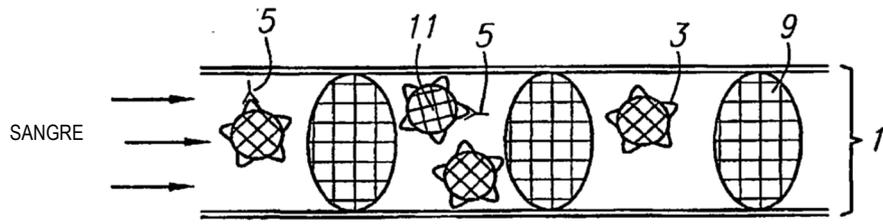


FIG. 4

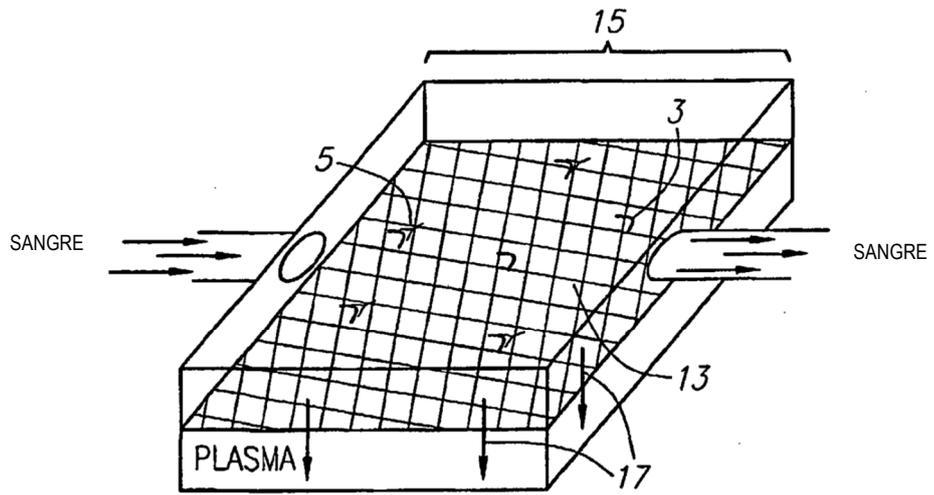


FIG. 5

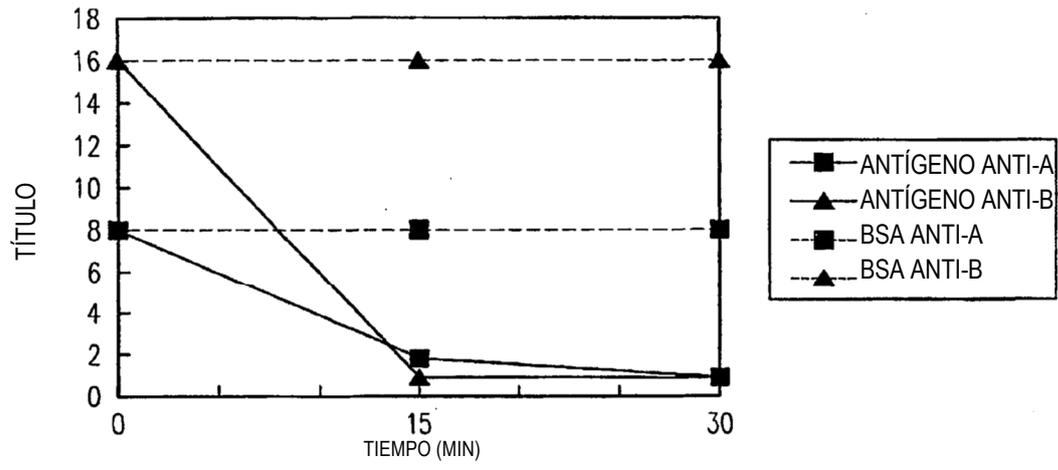


FIG. 6

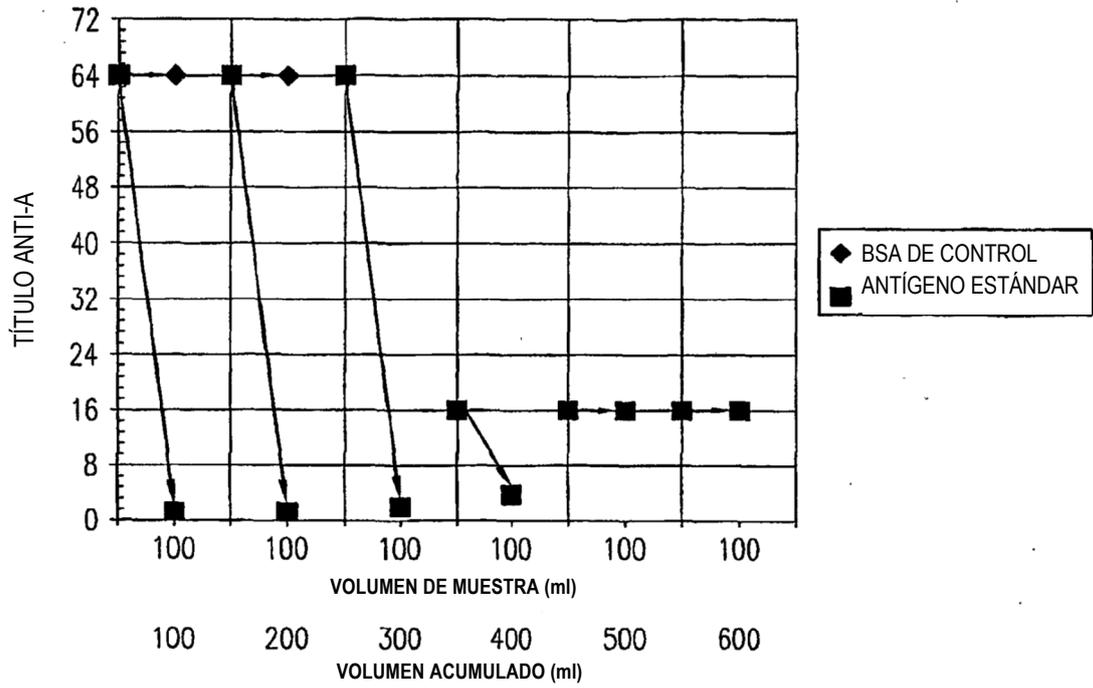


FIG. 7

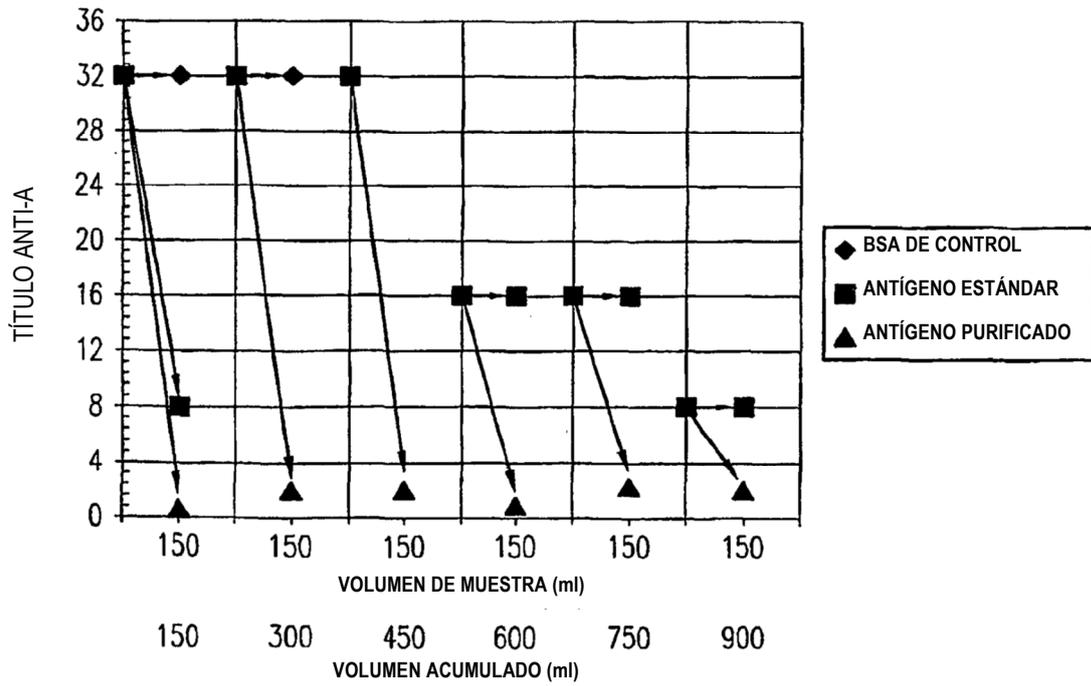


FIG. 8