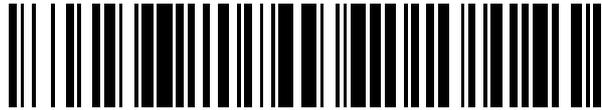


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 989**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2008 E 08701055 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2101843**

54 Título: **Dispositivo para la separación de leucocitos de la sangre**

30 Prioridad:

13.01.2007 DE 102007002059

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

08.09.2016

73 Titular/es:

**3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY
(100.0%)**

**3M Center, P.O.Box 33427
St. Paul, MN 55133-3427, US**

72 Inventor/es:

**HEUSER, FRANK;
KÖNIG, MARTIN;
LEMKE, HORST-DIETER y
VON HARTEN, BODO**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 581 989 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).

DESCRIPTION

Dispositivo para la separación de leucocitos de la sangre

5 **Descripción:**

La invención se refiere a un dispositivo para la separación de leucocitos de la sangre.

10 La sangre se compone principalmente de plasma y elementos celulares. Esto incluye eritrocitos (glóbulos rojos), trombocitos (plaquetas) y leucocitos (glóbulos blancos). Los glóbulos blancos comprenden linfocitos, monocitos y granulocitos neutrófilos (neutrófilos, PMN). Los linfocitos desempeñan una función primordial en la inmunidad específica, mientras que los monocitos y granulocitos neutrófilos son tipos celulares que participan en la respuesta inmunitaria inespecífica o reacción inflamatoria. Su misión consiste, p. ej., en eliminar microorganismos invasores marcados previamente como cuerpos extraños por determinadas proteínas endógenas (como la C3b del sistema del complemento o la inmunoglobulina IgG).

15 Después de acercarse a los microorganismos invasores, las células liberan radicales de oxígeno y proteasas para destruir los microorganismos y fagocitarlos posteriormente. Cuando esta reacción no se produce de forma íntegra o se descontrola y se convierte en crónica, la liberación de los agresivos radicales de oxígeno y las proteasas puede dañar también los tejidos propios. Durante la inflamación tiene lugar una intensa comunicación y coordinación entre todos los tipos celulares, que se basa en parte en distintas citoquinas. Es una reacción sumamente compleja cuyo mecanismo no está todavía completamente esclarecido. Sin embargo, provoca en definitiva los síntomas clínicos observables típicos de una inflamación: hinchazón, enrojecimiento y fiebre. Es característico también, entre otras cosas, un aumento del número de monocitos y granulocitos neutrófilos formados en la médula ósea y que circulan en la sangre, además de determinadas sustancias mensajeras. Además de las citoquinas proinflamatorias señaladas anteriormente, se forman también las proteínas del complemento C3a y C5a por activación de las proteínas C3 y C5 y que indican el grado de activación del complemento durante la reacción inflamatoria o de fase aguda.

20 Actualmente se aplican tratamientos extracorpóreos a varias enfermedades inflamatorias como, por ejemplo, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide. Según el estado actual de la técnica, se separa para ello un número determinado de células del paciente (probablemente sobre todo monocitos y granulocitos neutrófilos) haciendo pasar la sangre del paciente por un circuito extracorpóreo y un filtro celular. Como filtro de leucocitos se utilizan, por ejemplo, columnas rellenas de partículas o perlas (beads) de acetato de celulosa. En este caso, la separación tiene lugar principalmente por adsorción de células a la superficie de las perlas. Este tipo de productos están disponibles en el mercado actualmente. La sangre se hace pasar por una columna que contiene esferas de acetato de celulosa. Las esferas de acetato de celulosa reducen mediante adsorción especialmente los granulocitos y monocitos contenidos en la sangre.

25 En el documento US 6 498 007 se describe un procedimiento para la separación de leucocitos de la sangre por adsorción a un soporte. La sangre se hace entrar en contacto con este soporte, preferentemente en forma de lo que se conoce como perlas (beads), presentando el soporte una afinidad más alta por leucocitos infectados, activados o defectuosos que por leucocitos no infectados, no activados o no defectuosos.

30 De forma alternativa se utilizan también fieltros y tejidos para la separación extracorpórea de filtros de leucocitos. Para la separación de leucocitos de conservas de sangre para transfusión (por ejemplo, de un concentrado eritrocitario o plaquetario) se utilizan, por ejemplo, productos basados en fieltros en los que la separación de células tiene lugar principalmente mediante filtración mecánica a través del fieltro. Para la transfusión se filtran de forma típica lotes de 500 ml de sangre en menos de media hora. El proceso no es un circuito, sino que tiene lugar por gravedad y en una sola pasada. Para poder utilizar un filtro de células en un circuito extracorpóreo, es preciso poder filtrar mediante bombeo aproximadamente 1-6 l de sangre durante unas horas. Con este fin se comercializan fieltros de polipropileno en una carcasa cilíndrica con una conexión de entrada en la cara frontal y una conexión de salida en la cara frontal contraria. El fieltro utilizado permite retener leucocitos por efecto de filtración y adsorción.

35 En el documento WO 95/18665 se describe un filtro y un procedimiento para la separación de leucocitos y sustancias inactivadoras de virus de plasma y otras fracciones de la sangre. El filtro se basa en una red de fibras textiles. La red tiene unidos mediante enlaces covalentes ligandos con alta afinidad por sustancias inactivadoras de virus y leucocitos. Se trata de un método selectivo pero técnicamente muy complejo porque los ligandos han de unirse directamente o mediante enlazadores a una matriz polimérica.

40 La retención de los leucocitos en este tipo de filtros se basa en la captura de células en las fibras no tejidas y en una adsorción más o menos fuerte de las células a la superficie de las fibras. Sin embargo, este procedimiento conduce a una carga mecánica muy alta de las distintas células de la sangre que puede provocar la activación celular o incluso la destrucción de las células sanguíneas.

45 El inconveniente fundamental de los dispositivos y procedimientos existentes es que no permiten adsorber de forma selectiva o específica los distintos tipos de células y que, además de monocitos y granulocitos, pueden adsorber también linfocitos, trombocitos y eritrocitos. Esto puede ser completamente innecesario o incluso perjudicial para el paciente, según

la indicación. La adsorción de trombocitos es un caso especial. Una vez activados, los trombocitos participan activamente en el proceso de coagulación de la sangre. Para que la sangre no coagule durante la circulación extracorpórea, la coagulación se debe contrarrestar con medicamentos, por ejemplo mediante la administración de heparina como anticoagulante. Si la sangre coagula a pesar de la adición de anticoagulantes, se produce la obstrucción del filtro.

5 Otro de los inconvenientes de los filtros de leucocitos convencionales es su dificultad de manejo, a menudo considerable, antes de la aplicación clínica, p. ej., en lo referente a la evacuación del aire. Las burbujas de aire atrapadas en un circuito extracorpóreo constituyen un peligro en potencia para el paciente y, por tanto, no son en absoluto deseables. Cuanto más sencillo sea eliminar el aire contenido en el filtro, más fácil será el manejo y más segura la aplicación.

10 En consecuencia, la presente invención tiene por objeto proporcionar un dispositivo sencillo y de uso eficiente para la reducción de leucocitos en la sangre en el que se hayan por lo menos reducido los inconvenientes según el estado de la técnica.

15 La solución a esta tarea es un dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre que comprende un gran número de filamentos huecos basados en polímeros orgánicos que presentan un lumen y una pared alrededor del lumen que tiene una superficie interior del lado del lumen y una superficie exterior, en el que los filamentos huecos están contenidos en una carcasa cilíndrica con un dispositivo de entrada y un dispositivo de salida y entre los filamentos huecos y la carcasa se forma un espacio exterior que es accesible para líquidos a través del dispositivo de entrada y el dispositivo de salida y estando los filamentos huecos del dispositivo dispuestos con un alto grado de organización, entendiéndose por alto grado de organización que una gran parte de los filamentos están dispuestos uno al lado del otro a lo largo de su dirección de extensión, caracterizado por que los extremos de los filamentos huecos del dispositivo están cerrados mediante introducción en una masa de sellado, mediante soldado o pegado; por que los líquidos solo pueden acceder a las superficies exteriores de los filamentos huecos y los líquidos no pueden acceder a los lúmenes de los filamentos huecos, y por que los filamentos huecos basados en polímeros orgánicos favorecen la formación del producto de activación del complemento C5a en una concentración de por lo menos 10 µg por m² de superficie de filamento.

25 El gran número de filamentos huecos basados en polímeros orgánicos está encerrado en una carcasa con un dispositivo de entrada y un dispositivo de salida. Los filamentos huecos se incorporan a la carcasa de modo que alrededor de las fibras se crea un espacio exterior delimitado por la carcasa y por el que puede fluir la sangre, al tiempo que el dispositivo de entrada y el dispositivo de salida de la carcasa están ejecutados de manera que el flujo solo pueda tener lugar en el espacio exterior que rodea los filamentos huecos. Las superficies interiores del lado del lumen de los filamentos huecos y los lúmenes de los filamentos huecos no son accesibles en el dispositivo según la invención, es decir, no es posible el flujo hacia dentro o a través de las superficies interiores de las fibras huecas. Por consiguiente, la carcasa no presenta el correspondiente dispositivo de entrada y/o salida para el flujo hacia las superficies interiores.

30 Lo esencial para la aplicación del dispositivo según la invención para la separación de leucocitos de la sangre es que la sangre pueda fluir por el espacio exterior que rodea las fibras huecas, es decir, que la superficie exterior de las fibras huecas tenga contacto con el flujo. Según se describe en la solicitud de patente internacional PCT/EP2006/008585, todavía sin publicar, el flujo alrededor de la superficie exterior de los filamentos huecos tiene ventajas especiales en lo que respecta a la adsorción de leucocitos frente al flujo a través de los lúmenes de los filamentos huecos. Es probable que, debido al flujo laminar en los filamentos huecos, el intercambio de materia de la sangre con la superficie interior de los filamentos huecos se reduzca significativamente en comparación con el flujo alrededor de la superficie exterior.

35 Por una parte, el acceso exclusivo a la superficie exterior de los filamentos huecos favorece un diseño sencillo del dispositivo según la invención. Por la otra, al mismo tiempo se evita que, debido a las condiciones de presión en el espacio exterior que rodea los filamentos huecos, la sangre o componentes de la sangre puedan entrar en la pared de los filamentos huecos y se produzcan aquí reacciones de aglutinación.

40 Conforme a la invención, el acceso exclusivo a la superficie exterior de los filamentos huecos y al espacio exterior que rodea los filamentos huecos y, por consiguiente, el acceso nulo a los lúmenes de los filamentos huecos se realiza mediante el cierre de los extremos de los filamentos huecos. Con esta finalidad, los extremos de las fibras huecas pueden introducirse en una masa de sellado fijada al lado interior de la carcasa de forma que los extremos de las fibras huecas quedan dentro de la masa de sellado y cerrados por la masa. En una realización preferida del dispositivo según la invención, los filamentos huecos pueden tener sus extremos introducidos por separado en masas de sellado y extenderse esencialmente en línea recta entre estas masas de sellado. En este caso, el gran número de filamentos huecos se encuentra en forma de haz de filamentos compuesto esencialmente de filamentos huecos paralelos. La introducción bilateral es especialmente ventajosa en cuanto al posicionamiento de los filamentos huecos. No obstante, los filamentos huecos pueden introducirse también con ambos extremos en la misma masa de sellado, con lo cual el flujo fluye alrededor del bucle en U que se forma en este caso. Los filamentos huecos pueden formar un bucle en su conjunto o cada fibra hueca individual forma un bucle separado y se introduce con los dos extremos en la misma masa de sellado. Las fibras huecas pueden introducirse también con un solo extremo, estando en tal caso el extremo libre cerrado, p. ej., mediante soldado o pegado, de manera que la superficie interior no es accesible.

La carcasa puede presentar un diámetro constante en toda su longitud. Sin embargo, es preferible que la carcasa tenga un diámetro ampliado en la sección de entrada y salida que actúe como distribuidor del flujo y favorezca un flujo volumétrico de sangre uniforme en toda la sección transversal de flujo.

5 El dispositivo de entrada y de salida del dispositivo según la invención pueden estar situados en la camisa de la carcasa, estando situado el dispositivo de entrada preferentemente en un extremo de la camisa de la carcasa y el dispositivo de salida en el otro extremo de la carcasa. Aunque el dispositivo de entrada y de salida pueden ocupar el mismo lado de la carcasa, es preferible una colocación en lados opuestos o una colocación desplazada por lo menos 90° y, de forma preferente, 180°.

10 El cierre de los filamentos huecos puede realizarse de la forma descrita, mediante introducción en una masa de sellado, soldado o pegado. No obstante, la invención comprende también realizaciones en las que los extremos de los filamentos huecos no están cerrados directamente sino, p. ej., introducidos en una masa de sellado de manera que la masa no cierra los extremos y los filamentos huecos están cerrados por tapones herméticos de la carcasa, de modo que los líquidos no pueden acceder a lúmenes de los filamentos huecos.

15 En una realización preferida, el dispositivo de entrada y el de salida pueden estar situados también en las caras frontales de la carcasa. En el caso de que los filamentos huecos estén introducidos por sus extremos en una masa de sellado y que el dispositivo de entrada o el de salida estén situados en posición centrada en las caras frontales, la gran cantidad de filamentos huecos se introducirá por sus extremos en la masa de sellado formando un anillo y el diámetro interior de la estructura anular de los filamentos huecos debería ser por lo menos igual de grande que el diámetro exterior del dispositivo de entrada o de salida. El dispositivo de entrada o de salida está diseñado de forma que se introduce desde la cara frontal en posición centrada a través de la masa de sellado en el interior de la carcasa, es decir, en el espacio exterior que rodea los filamentos huecos.

20 Naturalmente, también es posible combinar las distintas variantes de cierre de los filamentos huecos y de colocación. Por ejemplo, es posible combinar un dispositivo de entrada o de salida en un extremo de la carcasa con un dispositivo de entrada o de salida en posición lateral en el extremo contrario de la camisa de la carcasa. Asimismo, es posible que los extremos de los filamentos huecos se introduzcan en el lado de entrada y se cierren solo mediante pegado o soldado en el lado de salida y, si no, estén libres. El lado de la carcasa en el que se encuentre el extremo libre de los filamentos huecos puede estar cerrado por una tapa y el dispositivo de entrada o el de salida puede estar colocado en la camisa de la carcasa o en la tapa de la cara frontal o haberse introducido a través de la masa de sellado.

25 En otra realización preferida, los filamentos huecos están presentes en varias capas de filamentos huecos paralelos y las capas de filamentos huecos paralelos se preparan con especial preferencia como estructuras planas. Los filamentos huecos dentro de cada estructura plana se mantienen en su posición mediante varios filamentos transversales incorporados mediante procesos de hilado de urdimbre o de trama. Disposiciones de filamentos huecos paralelos de este tipo se describen, p. ej., en el documento EP 285 812. En una realización especialmente preferida, la estructura plana de filamentos huecos consiste en un solo filamento hueco que describe un recorrido serpenteante y que se mantiene en posición mediante varios filamentos transversales incorporados mediante procesos de hilado de urdimbre o de trama. En esta disposición solo es necesario cerrar los dos extremos del filamento hueco que forma la estructura plana para bloquear por completo el acceso a la superficie interior.

30 Para el uso en el dispositivo según la invención, las estructuras planas de filamentos huecos pueden disponerse en varias capas superpuestas, preferentemente 10-200 capas planas, conteniendo cada capa plana preferentemente 3-30 filamentos huecos por cm. Los filamentos huecos paralelos de una capa plana se cruzan preferentemente con los filamentos huecos de la capa plana adyacente en un ángulo de entre 10° y 90°, preferentemente en un ángulo de entre 10° y 40°. Los filamentos huecos tienen sus extremos introducidos preferentemente por separado en masas de sellado y están cerrados herméticamente por estas masas. Esta realización preferida del dispositivo según la invención se caracteriza por una pérdida de presión especialmente baja. Por otra parte, las capas planas cruzadas favorecen una distribución de flujo excelente y un grosor uniforme de la capa de sangre durante el funcionamiento del dispositivo según la invención.

35 Para el uso en el dispositivo conforme a la presente invención, las estructuras planas de filamentos huecos pueden prepararse también en forma de cuerpo enrollado y colocarse dentro de una carcasa cilíndrica con sección transversal circular. Los filamentos huecos pueden introducirse en una masa de sellado de forma que los extremos de los filamentos huecos queden dentro y cerrados por la masa. No obstante, en esta realización es suficiente con que la carcasa esté cerrada por tapas o masa de sellado y la estructura plana de filamentos huecos esté simplemente introducida en la carcasa, con lo que los extremos de los filamentos huecos se deben cerrar, p. ej., mediante pegado o soldado si no se introducen en la masa de sellado.

40 Para evitar que los canales de circulación entre las fibras huecas sean demasiado estrechos o pequeños y se creen zonas en las que no sea posible la circulación, en una de las realizaciones preferidas del dispositivo según la invención se utilizan filamentos huecos con un diámetro exterior de al menos 150 µm, de forma preferente de al menos 250 µm. Al mismo tiempo, los filamentos huecos de este tipo son fáciles de manejar y, por su estructura hueca, se caracterizan por su ligereza y un consumo de material reducido, a pesar del diámetro mínimo

requerido. Asimismo, es preferible que el diámetro exterior de los filamentos huecos no sea mayor que 2000 µm porque, en caso contrario, se dispondría de una superficie de adsorción insuficiente en relación al volumen.

5 En una realización preferida del dispositivo conforme a la invención, los filamentos huecos pueden disponerse separados entre sí, por ejemplo, mediante lo que se denomina filamentos separadores (Spaceryarn), para garantizar que todos los filamentos huecos reciban la misma cantidad de flujo de sangre. La separación de los filamentos es especialmente ventajosa con vistas a evitar un efecto de tamizado. Los filamentos separadores de este tipo son especialmente ventajosos porque de este modo se garantiza una separación homogénea entre los filamentos huecos dispuestos esencialmente en posición paralela. Disposiciones con estos filamentos separadores se describen por ejemplo en los documentos EP 732 141 y EP 285 812. Los filamentos separadores se componen preferentemente del mismo material que la gran cantidad de filamentos paralelos. Por otra parte, utilizando materiales de filamento especiales también es posible reducir el número de otros tipos de células contenidos en la sangre.

15 Para evitar dañar las células contenidas en la sangre, es importante que el material de los filamentos huecos tenga una estructura que impida a la sangre tanto penetrar en el material de los filamentos huecos como atravesar el material de los filamentos. Esto se consigue por una parte mediante el cierre de los filamentos huecos. Por otra parte, se utilizan preferentemente filamentos huecos con una superficie densa o una superficie porosa con un diámetro de poros máximo de 0,1 µm.

20 Como filamentos huecos son idóneas las membranas de fibras huecas de estructura densa o porosa. Este tipo de membranas se utilizan por ejemplo para el tratamiento de la sangre en la diálisis. El diámetro de los poros de las membranas de fibras huecas debe seleccionarse de forma que la sangre no pueda circular a través de la pared de la membrana, es decir, que la sangre no pueda, en esencia, penetrar en el filamento hueco o en la membrana de fibras huecas.

25 Preferentemente, el número de filamentos huecos del dispositivo según la invención se encuentra dentro del intervalo de 2000 a 20 000 filamentos huecos, de forma especialmente preferida dentro del intervalo de 4000 a 14 000 filamentos.

30 El grado de relleno de la carcasa con los filamentos huecos de polímeros orgánicos debe ser de entre el 10% y el 70%, preferentemente entre el 30% y el 60%. Dado que los filamentos, dependiendo del material de los mismos, pueden hincharse en diferente medida al entrar en contacto con el líquido, la determinación del grado de relleno de la carcasa debe efectuarse con los filamentos en estado hinchado. En el caso de filamentos que se pueden hinchar mucho, como sucede, por ejemplo, con los basados en celulosa, se observan claras diferencias del diámetro del filamento en estado hinchado y no hinchado. De este modo, a causa del hinchamiento, se alcanzan diferentes grados de relleno si las fibras están presentes en estado seco. Las fibras que no se hinchan o se hinchan muy poco como, por ejemplo, las basadas en polisulfona, exhiben nulas o escasas diferencias en la determinación del grado de relleno en estado hinchado o no hinchado

40 El grado de relleno de la carcasa se debe limitar al intervalo especificado, por una parte, con el fin de disponer de una superficie de fibras suficientemente grande y por otra, para evitar la aparición de un efecto de tamizado en la reducción de leucocitos durante la realización del procedimiento según la invención.

45 El dispositivo conforme a la invención tiene una relación entre longitud y diámetro de al menos 3:1, con especial preferencia al menos 5:1. Se alcanzan resultados especialmente buenos con dispositivos que presentan una relación entre longitud y diámetro de al menos 10:1. De este modo se garantiza un tiempo de contacto suficientemente largo durante el funcionamiento y que la velocidad de flujo de la sangre a través del dispositivo según la invención no sea demasiado baja.

50 Por alto grado de organización en el sentido de la presente invención debe entenderse que los filamentos exhiben una disposición similar entre sí o que la mayor parte de los filamentos están dispuestos unos al lado de los otros a lo largo de su dirección de extensión. Los filamentos no están presentes como fieltros, filamentos en disposición aleatoria o estructuras planas de fibras aleatorias, sino como disposición de filamentos de estructura organizada. Entre sus extremos, los filamentos de cada capa presentan un alto grado de organización. En teoría, un haz de filamentos rectos dispuestos de forma paralela entre sí exhibe el máximo grado de organización. En el sentido de la presente invención, un haz de filamentos ondulados muestra también un alto grado de organización, teniendo todos los filamentos del haz de filamentos la misma dirección de extensión. En el sentido de la presente invención se considera que un haz de filamentos dispuesto en forma de bucle exhibe también un alto grado de organización. La disposición de los filamentos entre sí es también similar. De la misma forma, por alto grado de organización se debe entender que al menos el 30% de los filamentos estén dispuestos en paralelo.

60 Adicionalmente se incluyen filamentos dispuestos en varias capas en las que los filamentos de cada capa están dispuestos de forma esencialmente paralela entre sí. No obstante, los filamentos paralelos de una capa se pueden cruzar con los filamentos paralelos de otra capa. Estas estructuras se describen en el documento EP 285 812. Las disposiciones según la invención con un alto grado de organización no incluyen los fieltros ni las estructuras planas con fibras en disposición aleatoria, donde las fibras están dispuestas de manera totalmente desorganizada y mezcladas entre sí. En comparación con los fieltros, la disposición de filamentos según la invención con un alto grado de organización exhibe una superficie mayor y, en la aplicación del procedimiento

según la invención, un grosor uniforme de la película de sangre. El alto grado de organización es la razón de que la sangre que circula a lo largo de los filamentos presente turbulencias comparativamente pequeñas y de que las células contenidas en la sangre estén sometidas a poca carga de cizallamiento. Además, el alto grado de organización permite evitar en gran medida la formación de espacios muertos y canales favorecidos, también denominados shunts. De esta forma se consigue un tratamiento especialmente conservador de la sangre.

Asimismo, el alto grado de organización permite que la reducción del número de leucocitos no esté causada esencialmente por un efecto de tamizado, como sería el caso, por ejemplo, en un fieltro, sino por efectos de adsorción, de forma que se consigue un tratamiento especialmente conservador de la sangre. Además, el efecto de tamizado que tiene lugar en un fieltro provoca forzosamente una reducción involuntaria de otros componentes celulares de la sangre, por ejemplo, de los trombocitos. Por consiguiente, es preferible que el gran número de filamentos huecos esté presente como haz de filamentos compuesto esencialmente de filamentos huecos paralelos.

C5a es un producto de degradación de la proteína plasmática C5. El valor máximo de la concentración de C5a en sangre está limitado, por consiguiente, por la concentración de C5 en el plasma sanguíneo, en donde la concentración de C5 en plasma sufre fuertes variaciones individuales y puede alcanzar valores de aproximadamente 40 mg/l hasta 150 mg/l. Sobre la base de la relación de la masa molar entre C5 y C5a se obtiene una concentración máxima teórica de C5a en sangre de 9 mg/l.

La concentración del producto activador del complemento C5a en el plasma sanguíneo se calcula utilizando un ensayo ELISA en sándwich (detección de la inmunidad acoplada a enzimas) de la empresa DRG Diagnostics, Marburgo (Alemania) Después del contacto de los filamentos con sangre de donante humano (5 U/ml de heparina), se extraen en diferentes tiempos 1,8 ml de sangre y se detiene la reacción con 0,2 ml de solución de EDTA 100 mM. Antes del análisis se precipita C5 según las instrucciones del fabricante (200 µl de plasma + 200 µl de reactivo de precipitación). En la determinación se utilizan 50 µl del sobrenadante. La sensibilidad de detección del ensayo es <0,02 µg/l, el índice de recuperación de C5a en el plasma es del 86-114% y el coeficiente de variación es del 5-8% (intraensayo) o del 6-10% (entre ensayos). La concentración medida de C5a depende del volumen de sangre y de la superficie de los filamentos. Por tanto, para determinar la concentración de C5a referida a la superficie exterior de los filamentos es preciso determinar el contenido absoluto de C5a en la muestra y expresarlo en relación con la superficie exterior de los filamentos. En este caso se debe trabajar con una relación entre volumen de sangre (V) y superficie de las fibras (A) (V/A) de 0,3 l/m². La determinación de la concentración de C5a referida a la superficie de las fibras se lleva a cabo tras un periodo de tratamiento de 3 h, es decir, la muestra de sangre se hace circular durante 3 h a lo largo de la superficie exterior de los filamentos con una velocidad de flujo lineal de entre 5 y 30 cm/min. Dado que los resultados de la medición están sujetos a variaciones individuales dependientes del donante, el número de muestras aleatorias N debe ser de al menos 2 y se indica el valor medio de las muestras aleatorias.

Sin pretender estar sujeto a la teoría, se supone que la activación del complemento desempeña una función importante en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y que una reducción del número de leucocitos, combinada con la activación del complemento, es esencialmente más eficaz que la reducción del número de leucocitos por si sola. Para ello, la activación el complemento, determinada a través de la concentración de C5a en sangre, debe ser superior al valor umbral según la invención.

El hecho de que determinados leucocitos puedan ser activados por C5a puede indicar la existencia de una relación entre los parámetros número de leucocitos y C5a. La activación por el C5a y otros factores provocan un aumento de la adhesividad de las células y, por lo tanto, se unen con más fuerza a las superficies productoras de C5a.

Por consiguiente, es preferible que los filamentos huecos provoquen un aumento adicional de la formación del producto activador del complemento C5a en una concentración de al menos 75 µg por m² de superficie de filamentos.

Con especial referencia, los filamentos huecos provocan la formación del producto activador del complemento C5a en una concentración de al menos 100 µg por m² de superficie de filamentos.

Puesto que la formación de C5a necesaria no depende solo del polímero sino también de aditivos o del grado de sustitución del polímero, la expresión "basados en polímeros orgánicos" comprende las sustancias poliméricas como tales, sustituciones, mezclas de las mismas, copolímeros de estas sustancias, así como coadyuvantes o aditivos eventualmente añadidos como, por ejemplo, agentes de hidrofiliación.

De forma preferente, la disposición de los filamentos huecos presenta una superficie específica para el tratamiento de la sangre de entre 0,1 y 100 cm² de superficie de filamentos por ml de sangre por tratar, preferentemente de entre 0,5 y 20 cm² de superficie de filamentos por ml de sangre por tratar. La cantidad de sangre para tratar se obtiene a partir la duración del tratamiento hemático y del flujo volumétrico.

Como filamentos huecos de polímeros orgánicos pueden utilizarse filamentos de polímeros naturales o de polímeros fabricados mediante procedimientos sintéticos. Los filamentos huecos de polímeros naturales son, en especial, aquellos basados en polímeros de celulosa, que comprenden también filamentos huecos sometidos a las denominadas

reacciones análogas poliméricas. Ejemplos de estos filamentos huecos basados en celulosa son los de celulosa regenerada, acetato de celulosa o celulosa modificada tales como, por ejemplo, éster de celulosa, éter de celulosa, celulosa modificada con grupos bencilo (bencilcelulosa) o celulosas modificadas con dietilaminoetilo o mezclas de estos polímeros de celulosa. Con filamentos huecos basados en polímeros de celulosa, el procedimiento según la invención logra una fuerte reducción del número de leucocitos, obteniéndose una reducción especialmente elevada con filamentos huecos de celulosa regenerada. Asimismo, es posible utilizar filamentos huecos de quitina o quitosano.

Entre los polímeros orgánicos cabe citar también aquellos polímeros fabricados por procedimientos sintéticos. Como filamentos huecos de polímeros sintéticos se pueden usar los que están compuestos por poliolefinas, poliamidas, poliacrilonitrilo, policarbonatos o poliésteres, así como las modificaciones, mezclas, combinaciones o copolímeros de estos polímeros. De forma preferente se utilizan filamentos huecos basados en polímeros sulfónicos tales como, por ejemplo, polisulfona o polietersulfona. Estos polímeros se pueden combinar con polímeros adicionales tales como, por ejemplo, óxido de polietileno, polihidroxiéter, polietilenglicol, alcohol polivinílico o policaprolactona a modo de aditivos. De forma adicional, los filamentos huecos pueden estar provistos de un recubrimiento con un aditivo. De forma preferente, estos filamentos huecos contienen un agente de hidrofiliación, por ejemplo, polivinilpirrolidona o también modificaciones hidrófilas de estos polímeros.

Evidentemente, el procedimiento según la invención no solo es adecuado para reducir el número de leucocitos en la sangre entera, sino también para la reducción del número de leucocitos residuales en el plasma sanguíneo y otros concentrados hemáticos. Por esta razón, y en el marco de la presente invención, el término sangre comprende la sangre entera, el plasma sanguíneo o un concentrado hemático.

Se ha demostrado que, con los materiales filamentosos mencionados, se reducen ante todo leucocitos. En particular, los materiales filamentosos de celulosa permiten reducir principalmente el número de granulocitos y monocitos. La reducción de linfocitos es pequeña si se utilizan materiales de celulosa.

Por tanto, en el marco del procedimiento según la invención, es posible reducir selectivamente determinados tipos de células de una clase como, por ejemplo, de la clase de los leucocitos, los monocitos y los granulocitos, pero no los linfocitos. Los materiales filamentosos basados en celulosa se caracterizan asimismo por una muy ligera retención de trombocitos.

En determinadas aplicaciones podría ser ventajoso separar selectivamente también los trombocitos de la sangre. Para estos casos de aplicación son adecuados los filamentos de tereftalato de polietileno (PET), polisulfona o polietersulfona. Si se desea una reducción de trombocitos y leucocitos, el procedimiento según la invención se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando una combinación de fibras de celulosa y fibras de PET.

En las siguientes figuras se explica detalladamente el dispositivo según la invención para la separación de leucocitos de la sangre. Las figuras muestran las realizaciones preferidas del dispositivo conforme a la invención que, no obstante, no deben interpretarse como limitantes.

Muestran:

Figura 1a, 1b: realizaciones preferidas del dispositivo según la invención, con dispositivo de entrada y de salida en la camisa de la carcasa

Figura 2: realización preferida del dispositivo según la invención, con dispositivo de entrada o de salida en las caras frontales

En la figura 1a se muestra una realización preferida del dispositivo según la invención con dispositivo de entrada y de salida en la camisa de la carcasa. En esta realización, el dispositivo de entrada 1 se encuentra en un extremo de la camisa de la carcasa 2 y el dispositivo de salida 3 en el otro extremo de la camisa de la carcasa, en posición desplazada 180°. Para el dispositivo de entrada o de salida pueden utilizarse, por ejemplo, las conexiones Luerlock representadas, como también cualquier otro tipo de conexión conocida por el especialista. Los extremos de los filamentos huecos 4 se introducen en una masa de sellado 5 fijada al lado interior de la carcasa de forma que los extremos de los filamentos huecos 4 quedan dentro de la masa de sellado 5 y cerrados por la masa de sellado 5. Los lúmenes de los filamentos huecos incluidos 4 no son accesibles, solo la superficie exterior de los filamentos huecos. En la realización preferida mostrada, los filamentos huecos 4 tienen los extremos introducidos por separado en las masas de sellado 5 y se extienden en disposición esencialmente paralela entre estas masas de sellado 5. En la sección del dispositivo de entrada 1 y del dispositivo de salida 3 hay distribuidores de flujo 6 en forma de un diámetro de carcasa ampliado en este punto para mejorar la distribución de la sangre.

En la figura 1b se muestra otra realización preferida del dispositivo según la invención, con dispositivo de entrada 1 y dispositivo de salida 3 en la camisa de la carcasa y una relación longitud/diámetro más grande, de aproximadamente 6:1, en comparación con la figura 1a.

En la figura 2 se muestra una realización preferida del dispositivo según la invención, con dispositivo de entrada 1 y dispositivo de salida 3 en posición centrada en las caras frontales de la carcasa. También en este caso, el dispositivo de entrada 1 y el dispositivo de salida 3 se han realizado con conexión Luerlock, si bien puede utilizarse cualquier otra conexión conocida por el especialista. También en esta realización preferida, los filamentos huecos 4 tienen los extremos incluidos por separado en masas de sellado 5 y se extienden en disposición esencialmente paralela entre estas masas de sellado 5. Debido a la colocación en la cara frontal del dispositivo de entrada o de salida, la gran cantidad de filamentos huecos 4 está dispuesta circularmente con los extremos alrededor del dispositivo de entrada o de salida e introducidos en la masa de sellado. Las conexiones 7 de la camisa de la carcasa 2 representadas en la figura 2 están cerradas, pero podrían utilizarse también para evacuar el aire del dispositivo cuando el dispositivo estuviera en funcionamiento. El dispositivo de entrada o el de salida están diseñados de forma que se introducen desde la cara frontal en posición centrada a través de la masa de sellado en el interior de la carcasa, es decir, en el espacio exterior que rodea los filamentos huecos. Para mejorar la distribución de la sangre, tanto el dispositivo de entrada 1 como el dispositivo de salida 3 pueden realizarse en forma de tubo perforado en el interior de la carcasa, con lo cual entonces el extremo tubular del dispositivo de entrada o de salida está cerrado para que el líquido que entre pueda fluir solamente a través de la camisa perforada hacia dentro del espacio exterior que rodea los filamentos huecos.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre que comprende un gran número de filamentos huecos (4) basados en polímeros orgánicos, en que los filamentos huecos (4) presentan un lumen y una pared alrededor del lumen que tiene una superficie interior del lado del lumen y una superficie exterior, en el que los filamentos huecos están contenidos en una carcasa cilíndrica con un dispositivo de entrada (1) y un dispositivo de salida (3) y entre los filamentos huecos (4) y la carcasa se forma un espacio exterior que es accesible para líquidos a través del dispositivo de entrada (1) y el dispositivo de salida (3), y en que los filamentos huecos del dispositivo presentan un alto grado de organización, entendiéndose por alto grado de organización que una gran parte de los filamentos están dispuestos unos a lado de los otros a lo largo de su dirección de extensión, **caracterizado por que** los extremos de los filamentos huecos del dispositivo están cerrados mediante la introducción en una masa de sellado, mediante soldado o pegado; por que los líquidos solo pueden acceder a la superficie exterior de los filamentos huecos (4) del dispositivo y no pueden acceder a los lúmenes de los filamentos huecos (4), y por que los filamentos huecos (4) basados en polímeros orgánicos favorecen la formación del producto de activación del complemento C5a en una concentración de por lo menos 10 μg por m^2 de superficie de filamento exterior.
2. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según la reivindicación 1, **caracterizado por que** los extremos de los filamentos huecos se introducen en una masa de sellado fijada al lado interior de la carcasa de tal forma que los extremos de los filamentos huecos quedan dentro de la masa de sellado y cerrados por la masa, y por que los filamentos huecos tienen los extremos introducidos por separado en masas de sellado y se extienden esencialmente en línea recta entre estas masas de sellado.
3. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el dispositivo de entrada está situado en un extremo de la camisa de la carcasa y el dispositivo de salida en el otro extremo de la carcasa.
4. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el dispositivo de entrada o el de salida están diseñados de forma que se introducen desde la cara frontal en posición centrada a través de la masa de sellado en el interior de la carcasa, es decir, en el espacio exterior que rodea los filamentos huecos.
5. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el diámetro exterior de los filamentos huecos basados en polímeros orgánicos es de entre 150 μm y 2000 μm .
6. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** los filamentos huecos son filamentos huecos de estructura densa o porosa y porque los filamentos huecos de estructura porosa tienen un diámetro de poro máximo de 0,1 μm .
7. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** el grado de relleno de filamentos huecos en la carcasa es de entre el 10% y el 70%.
8. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** los filamentos huecos basados en polímeros orgánicos se organizan en una o varias capas y porque la disposición de los filamentos dentro de cada capa es esencialmente paralela.
9. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** los filamentos huecos favorecen la formación del producto de activación del complemento C5a en una concentración de por lo menos 75 μg por m^2 de superficie de filamentos.
10. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** los filamentos huecos basados en polímeros orgánicos se componen de celulosa regenerada, acetato de celulosa o celulosa modificada con grupos bencilo (bencilcelulosa).
11. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** los filamentos huecos basados en polímeros orgánicos se componen esencialmente de polietersulfona o polisulfona.
12. Dispositivo para la reducción de leucocitos de la sangre según alguna de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado por que** la disposición de una gran cantidad de filamentos huecos contiene de forma adicional también filamentos de tereftalato de polietileno.

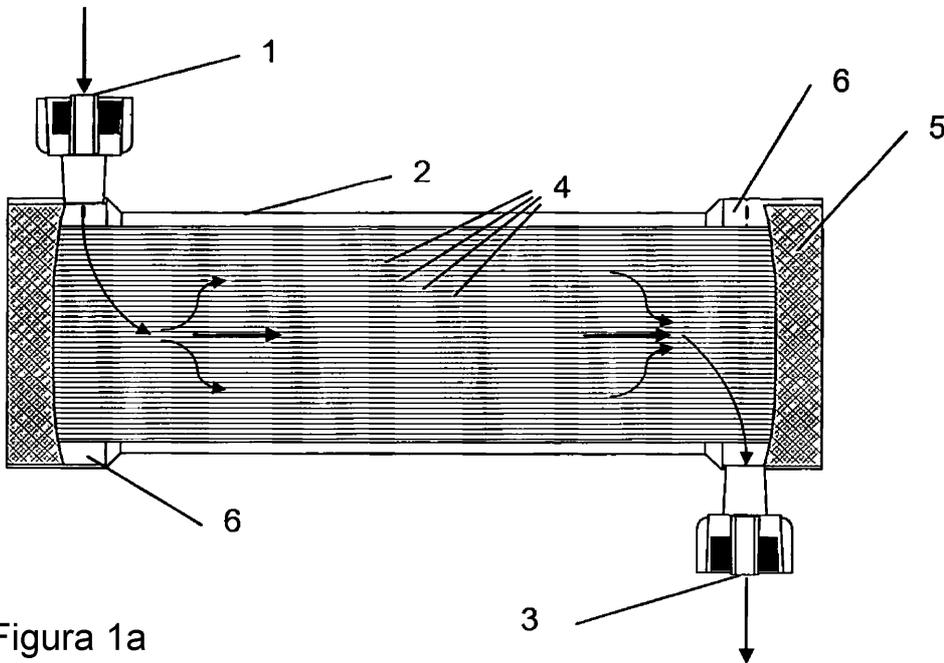


Figura 1a

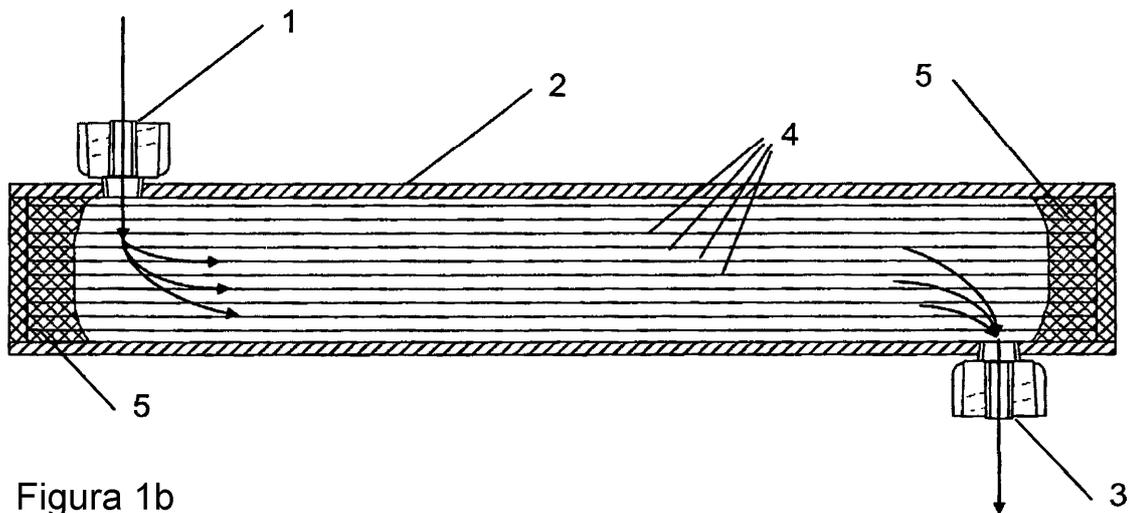


Figura 1b

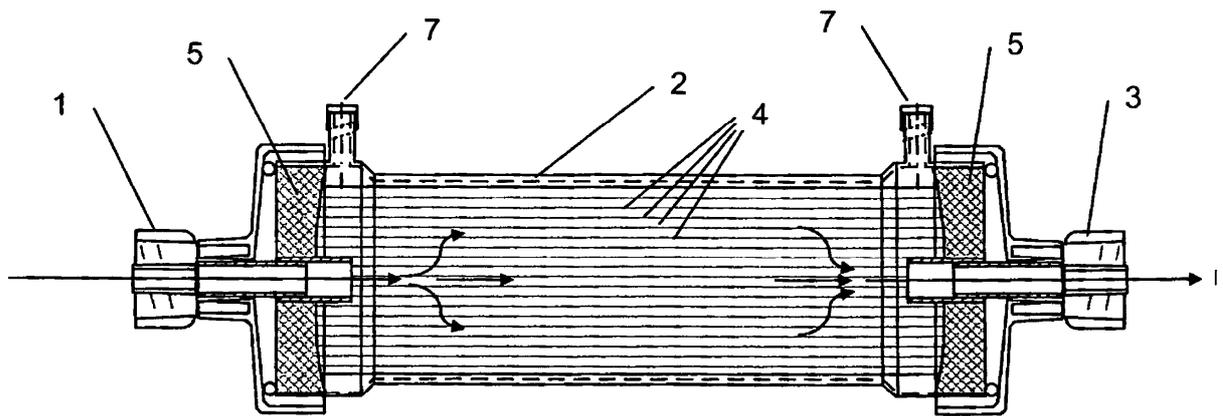


Figura 2