

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 046**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/36** (2006.01)

**B01J 20/26** (2006.01)

**B01J 20/28** (2006.01)

**B01J 20/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2012 E 12763469 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2692372**

54 Título: **Columna de purificación de sangre**

30 Prioridad:

**30.03.2011 JP 2011076156**

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

**03.10.2016**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**OKUDA, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 585 046 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Columna de purificación de sangre

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a una columna de purificación de sangre.

10 ANTECEDENTES TÉCNICOS

10 Desde el comienzo de la utilización de la hemodiálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, la terapia de purificación de sangre, en la que se lleva a cabo la circulación extracorpórea de la sangre para eliminar directamente las sustancias no deseadas y las sustancias causantes de enfermedades, ha llamado la atención. Por ejemplo, en el tratamiento de la sepsis y la leucemia, se ha utilizado en la práctica una terapia en la que se utiliza una columna de purificación de sangre llena de una fibra con polimixina inmovilizada (documentos de patente 1 y 2) como portador adsorbente para realizar la circulación extracorpórea de la sangre para eliminar endotoxinas de la sangre del paciente. Además, en los últimos años, se están realizando intentos de eliminar leucocitos, granulocitos, citoquinas, colesterol LDL y similares, en la terapia de purificación de sangre para curar enfermedades de la sangre, colitis ulcerosa, enfermedades reumáticas, hipercolesterolemia y similares.

20 La cantidad de sangre que se somete a la circulación extracorpórea se puede controlar por el tamaño de la columna de purificación de sangre, es decir, la capacidad de sangre. Por otro lado, para garantizar la seguridad del paciente, la cantidad de sangre que se puede extraer a la vez del cuerpo es limitada y, por lo tanto, la capacidad de sangre es un parámetro importante que debe ser seleccionado apropiadamente dependiendo del peso corporal del paciente y similares. Por lo tanto, productos con diferentes tamaños de columna (Toraymyxin (marca registrada); Toray Industries, Inc.), tales como los que tienen capacidades de sangre de 40 ml y 135 ml, están disponibles en el mercado como columnas para la adsorción de endotoxina, de manera que los pacientes adultos pueden seleccionar la capacidad de sangre en función del peso corporal y las afecciones patológicas.

30 En una columna de purificación de sangre que tiene un conducto, es decir, un tubo de flujo de sangre, en la parte central de la columna, en el que la sangre fluye en dirección vertical a la dirección longitudinal de la columna, se dice que la reducción de la columna con el objetivo de disminuir la capacidad de sangre también requiere la reducción del diámetro del tubo de flujo de sangre. Esto es porque, dado que la reducción de la capacidad de sangre también causa una disminución del caudal de la sangre durante la circulación extracorpórea, el tubo de flujo de sangre debe ser más delgado con el objetivo de mantener la velocidad lineal de la sangre que fluye desde el tubo de flujo de sangre dentro de un cierto intervalo.

40 Para cargar un portador adsorbente en una columna de purificación de sangre que tiene un conducto, es decir, un tubo de flujo de sangre en la parte central de la columna, en el que la sangre fluye en dirección vertical a la dirección longitudinal de la columna, se utiliza habitualmente un procedimiento en el que una cantidad apropiada de portador adsorbente moldeado en una forma similar a una lámina se enrolla alrededor del tubo de flujo de sangre y el producto resultante se inserta a continuación en la columna. Sin embargo, se dice que la operación de enrollamiento de un portador adsorbente de tipo lámina (por ejemplo, tejido de punto) alrededor del tubo de flujo de sangre debe realizarse de forma totalmente manual, ya que un portador adsorbente húmedo promueve la corrosión de la máquina y a menudo se evita la operación mecánica en una habitación limpia en el sector de la medicina.

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

[Documentos de patente]

50 [Documento de patente 1] JP 1671925 B  
[Documento de patente 2] JP 2853452 B  
EP 1066843A1

55 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCIÓN

60 Sin embargo, no se ha divulgado una columna de purificación de sangre reducida que tenga una capacidad de sangre de 10 ml o menos y que se pueda utilizar de forma adecuada para el tratamiento de niños y similares, que sólo tienen de 200 a 800 ml de sangre en el cuerpo. Por otro lado, el desarrollo de una columna de purificación de sangre que se pueda utilizar para niños ha sido fuertemente solicitado por los pediatras.

65 La razón por la que no se ha desarrollado una columna de purificación de sangre que tiene una capacidad de sangre de 10 ml o menos es que, a efectos de reducir la capacidad de sangre de la columna de purificación de sangre a 10 ml o menos, se cree, según el cálculo, que el diámetro del tubo de flujo de sangre debe ser extremadamente

pequeño. Esto aumenta el riesgo de generación de un trombo y similares en el tubo de flujo de sangre causando la obstrucción del tubo de flujo de sangre, y no permite la operación manual de enrollamiento de un portador adsorbente alrededor del tubo de flujo de sangre, lo cual es problemático.

- 5 En vista de esto, la presente invención tiene como objetivo dar a conocer una columna de purificación de sangre reducida que tenga una capacidad de sangre de 10 ml o menos, que tenga un riesgo bajo de obstrucción del tubo de flujo de sangre y permita el enrollamiento manual de un portador adsorbente.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

10 Es decir, la presente invención da a conocer la columna de la purificación de sangre según los puntos (1) a (7) siguientes.

(1) Una columna de purificación de sangre que comprende:

un cuerpo cilíndrico;

15 un primer colector que cierra un extremo del cuerpo cilíndrico y tiene un primer canal de sangre que comunica con el interior del cuerpo cilíndrico;

un segundo colector que cierra el otro extremo del cuerpo cilíndrico y tiene un segundo canal de sangre que comunica con el interior del cuerpo cilíndrico;

un portador adsorbente contenido en el cuerpo cilíndrico;

20 una primera placa terminal dispuesta en el extremo de la cara del primer colector del cuerpo cilíndrico;

una segunda placa terminal dispuesta en el extremo de la cara del segundo colector del cuerpo cilíndrico; y

un tubo de flujo de sangre cilíndrico que se extiende en la parte central del cuerpo cilíndrico desde la primera placa terminal a la segunda placa terminal, formándose una pluralidad de aberturas en la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre cilíndrico;

25 en la que:

un extremo del tubo de flujo de sangre se comunica con el primer canal de sangre;

el otro extremo del tubo de flujo de sangre está cerrado;

la primera placa terminal está instalada, de manera que su superficie circunferencial exterior está en contacto de manera próxima con la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico;

30 un hueco está dispuesto entre la superficie circunferencial exterior de la segunda placa terminal y la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico;

la proporción del diámetro externo del tubo de flujo de sangre en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal,  $D1$ , con respecto al diámetro interno del cuerpo cilíndrico en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal,  $D2$ , es de 0,35 a 0,50; y

35 la capacidad de sangre es de 6 a 10 ml.

(2) La columna de purificación de sangre, según el punto (1), en la que el tiempo de residencia es de 0,9 a 10,0 minutos cuando el caudal de sangre entrante es de 3 a 10 ml/min.

40 (3) La columna de purificación de sangre, según los puntos (1) ó (2), en la que la proporción de área abierta del tubo de flujo de sangre es del 15 al 85%.

(4) La columna de purificación de sangre, según los puntos (1) a (3), en la que el portador adsorbente es un tejido de punto.

45 (5) La columna de purificación de sangre, según el punto (4), en la que el tejido de punto está enrollado alrededor del tubo de flujo de sangre.

50 (6) La columna de purificación de sangre, según cualquiera de los puntos (1) a (5), en la que el portador adsorbente está compuesto de una fibra con antibiótico inmovilizado.

(7) La columna de purificación de sangre, según el punto (6), en la que el antibiótico es polimixina.

55 La columna de purificación de sangre es especialmente útil para niños, ya que, a pesar de su capacidad de sangre reducida de 10 ml o menos, es menos probable que se genere un trombo en el tubo de flujo de sangre y la operación de enrollamiento de un portador adsorbente alrededor el tubo de flujo de sangre se puede llevar a cabo fácilmente.

#### EFFECTO DE LA INVENCION

60 La presente invención puede dar a conocer una columna de purificación de sangre segura que tiene una capacidad de sangre reducida de 10 ml o menos, en la que se suprime en gran medida el riesgo de aparición de obstrucción en el tubo de flujo de sangre y otras partes, columna que se puede utilizar adecuadamente para el tratamiento de niños. Además, la presente invención permite, de manera conveniente, la operación manual de enrollamiento de un portador adsorbente en el procedimiento de producción de la columna de purificación de sangre reducida.

65

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra una sección transversal de la columna de purificación de sangre de la primera realización de la presente invención, cuya sección transversal es paralela a la dirección longitudinal.

La figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra un estado en el que un portador adsorbente, que es un tejido de punto, está enrollado alrededor del tubo de flujo de sangre que constituye la columna de la purificación de sangre de la primera realización de la presente invención.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Las realizaciones preferentes de la presente invención se describen a continuación en detalle con referencia a los dibujos, pero la presente invención no se limita a estos modos. Las proporciones en los dibujos no son necesariamente las mismas que las de la descripción.

La columna de purificación de sangre de la presente invención es una columna de purificación de sangre, que comprende:

un cuerpo cilíndrico;

un primer colector que cierra un extremo del cuerpo cilíndrico y tiene un primer canal de sangre que comunica con el interior del cuerpo cilíndrico;

un segundo colector que cierra el otro extremo del cuerpo cilíndrico y tiene un segundo canal de sangre que comunica con el interior del cuerpo cilíndrico;

un portador adsorbente contenido en el cuerpo cilíndrico;

una primera placa terminal dispuesta en el extremo de la cara del primer colector del cuerpo cilíndrico;

una segunda placa terminal dispuesta en el extremo de la cara del segundo colector del cuerpo cilíndrico; y

un tubo de flujo de sangre cilíndrico que se extiende en la parte central del cuerpo cilíndrico desde la primera placa terminal a la segunda placa terminal, formándose una pluralidad de aberturas en la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre cilíndrico;

en la que:

un extremo del tubo de flujo de sangre se comunica con el primer canal de sangre;

el otro extremo del tubo de flujo de sangre está cerrado;

la primera placa terminal está instalada, de manera que su superficie circunferencial exterior está en contacto de manera próxima con la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico;

un hueco está dispuesto entre la superficie circunferencial exterior de la segunda placa terminal y la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico;

la proporción del diámetro externo del tubo de flujo de sangre en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D1, con respecto al diámetro interno del cuerpo cilíndrico en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D2, es de 0,35 a 0,50; y

la capacidad de sangre es de 6 a 10 ml.

Dado que la columna de purificación de sangre de la presente invención tiene una capacidad de sangre de 6 a 10 ml, se puede utilizar de forma adecuada en el tratamiento de un niño. El "niño" en el presente documento significa un individuo humano desde el nacimiento hasta la edad de aproximadamente 6 años con un peso corporal en el intervalo de 3 a 10 kg, en el que la cantidad de sangre en el cuerpo se encuentra dentro del intervalo de 200 a 800 ml. El "niño" incluye el denominado recién nacido, lactante y bebé.

Los vasos sanguíneos en los niños son, en general, delgados y muestran una gran variación entre los individuos. En algunos casos, el tratamiento se lleva a cabo para niños que tienen vasos sanguíneos que son mucho más delgados que los de los adultos. Por lo tanto, en el tratamiento de un niño utilizando una columna de purificación de sangre, el caudal de sangre debe suprimirse de manera suficiente con respecto a la carga física en el niño. Por otro lado, una supresión excesiva del caudal de sangre causa problemas, tales como (i) la detención de la sangre en la columna y pérdida del efecto farmacológico de un anticoagulante, lo que conduce a la coagulación de la sangre y la obstrucción de la columna de purificación de sangre; y (ii) el alargamiento de la duración del procedimiento, lo que aumenta la carga física en el niño. Cuando se utiliza la columna, el caudal de sangre extraída del cuerpo es, de manera preferente, de 1 ml/min por kg de peso corporal del niño. Es decir, el caudal de sangre extraída del cuerpo de un niño con un peso corporal en el intervalo de 3 a 10 kg es, de manera preferente, de 3 a 10 ml/min.

Después de la extracción del cuerpo, la sangre que fluía en la columna de purificación de sangre pasa a través del tubo de flujo de sangre y, a continuación, fluye al interior del portador adsorbente. En los casos en que el caudal de sangre es demasiado elevado, aparecen problemas, tales como (i) la activación de la sangre debido a la tensión de cizalladura causada en la columna, lo que provoca la obstrucción del portador de adsorbente; (ii) el tiempo de contacto insuficiente entre la sangre y el portador adsorbente, lo que evita la producción de los resultados esperados; y/o similares.

Debido a estas razones, en los casos en que el caudal de sangre extraída del cuerpo, es decir, el caudal de sangre que fluye en la columna de purificación de sangre, es de 3 a 10 ml/min, el tiempo requerido para que la sangre pase

a través del portador adsorbente, es decir, el tiempo de residencia, es, de manera preferente, de 0,9 a 10,0 minutos.

El "tiempo de residencia" en el presente documento significa el tiempo calculado según la ecuación 1 siguiente.

Tiempo de residencia  $t = (D2-D1) \times AL / (v \times 100)$ ... Ecuación 1

5 AL: longitud longitudinal (mm) de la parte de cubierta con el portador adsorbente en el tubo de flujo de sangre

D1: diámetro externo (mm) del tubo de flujo de sangre

D2: diámetro interno (mm) del cuerpo cilíndrico que contiene el portador adsorbente en su interior en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal

v: caudal de sangre que fluye en la columna de purificación de sangre = 10 ml/min.

10 El "portador adsorbente" es, de manera preferente, un agregado de fibras. Entre los ejemplos del agregado de fibras del presente documento se incluyen tejidos de punto, telas tejidas y telas no tejidas, y, en vista de la simplicidad de llenado mediante la operación manual, los tejidos de punto son preferentes.

15 Entre los ejemplos del material de las fibras se incluyen poliolefinas, tales como polietileno y polipropileno; poliésteres, tales como tereftalato de polietileno y tereftalato de polibutileno; polímeros de polisulfona, tales como poli (p-fenilén éter sulfona); polieterimida; poliimida; poliamida; poliéter, sulfuro de polifenileno; poliestireno; y polímeros de poliacrilonitrilo. En vista de la modificabilidad de la superficie de un portador insoluble en agua mediante amidometilación y similares, el poliestireno es preferente.

20 Entre los ejemplos de la estructura de la fibra se incluyen hilos individuales compuestos por un solo tipo de polímero; y fibras compuestas, tales como del tipo de núcleo/envolvente, del tipo mar/isla y del tipo cara con cara. En particular, son preferentes fibras compuestas de múltiples núcleos del tipo mar/isla, en las que el núcleo es polipropileno, el envolvente es poliestireno y el mar es tereftalato de polietileno; y fibras compuestas del tipo mar/isla en las que la isla es polipropileno y el mar es poliestireno. Además, también es preferente dar fuerza y resistencia al calor a la fibra mediante la introducción de una estructura reticulada con formaldehído o paraformaldehído o mediante el recubrimiento de la superficie con otro polímero.

30 La tasa de incidencia de la infección por bacterias Gram-negativas en niños es equivalente a la de los adultos y debe proporcionarse un nuevo procedimiento terapéutico para los niños, de manera que la fibra anteriormente descrita es, de manera preferente, una fibra con antibiótico inmovilizado, de manera más preferente, una fibra con polimixina inmovilizada, en la que el antibiótico es polimixina.

35 Entre los ejemplos de la polimixina se incluyen polimixina A, polimixina B (polimixina B1 o polimixina B2), polimixina D1 y polimixina E1, y la polimixina es, de manera preferente, polimixina B.

40 Entre los ejemplos del procedimiento específico para inmovilizar la polimixina en la fibra se incluye un procedimiento en el que la polimixina se hace reaccionar con un poliestireno que tiene, como grupo funcional reactivo, un grupo cloroacetamidometilo, es decir, poliestireno cloroacetamidometilado.

Entre los ejemplos del grupo funcional reactivo, además de un grupo haloacetamidometilo, tal como cloroacetamidometilo, se incluyen un grupo halógeno activo, tal como halometilo, haloacetilo o alquilo halogenado; un grupo epóxido; un grupo carboxilo; un grupo isocianato; un grupo tioisocianato; y un grupo anhídrido de ácido.

45 La columna de purificación de sangre -1- ilustrada en la figura 1 está compuesta por:  
un cuerpo cilíndrico -2-;

un primer colector -3- que cierra un extremo del cuerpo cilíndrico -2-;

un segundo colector -4- que cierra el otro extremo del cuerpo cilíndrico -2-;

un portador adsorbente -5- contenido en el cuerpo cilíndrico -2-;

50 una primera placa terminal -6- dispuesta en el extremo de la cara del primer colector -3- del cuerpo cilíndrico -2-;

una segunda placa terminal -7- dispuesta en el extremo de la cara del segundo colector -4- del cuerpo cilíndrico -2-;

y

un tubo de flujo de sangre -8- que se extiende desde la primera placa terminal -6- hasta la segunda placa terminal -7-.

55 El primer colector -3- y el segundo colector -4- tienen un primer canal de sangre -9- y un segundo canal de sangre -10-, respectivamente, que se comunican con el interior del cuerpo cilíndrico -2-. La primera placa terminal -6- y la segunda placa terminal -7- están dispuestas en ambas superficies de los extremos del portador adsorbente -5- en la dirección longitudinal. El tubo de flujo de sangre -8- está dispuesto en la parte central del cuerpo cilíndrico -2-.

60 Se forman una pluralidad de aberturas -11-, a través de las que fluye la sangre, en la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre cilíndrico -8- y un extremo del tubo de flujo de sangre -8- se abre al exterior de la primera placa terminal -6- y se comunica con el primer canal de sangre -9-. El otro extremo del tubo de flujo de sangre -8- está cerrado mediante una sección de cierre -12-.

65 La primera placa terminal -6- está instalada, de manera que su superficie circunferencial exterior está en contacto de

manera próxima con la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico -2-. Un filtro -13- está instalado en la superficie exterior de la primera placa terminal -6-. Cuando la sangre fluye al interior del cuerpo cilíndrico -2- desde el primer canal de sangre -9-, la sangre pasa en primer lugar a través del filtro -13- y, a continuación, fluye al interior del tubo de flujo de sangre -8-.

5 La segunda placa terminal -7- está instalada en el cuerpo cilíndrico -2-, de manera que se forma un hueco -14- entre la superficie circunferencial exterior de la segunda placa terminal -7- y la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico -2-, cuyo hueco permite que la sangre fluya a través del mismo. El hueco -14- se comunica con el segundo canal de sangre -10-. En la superficie exterior de la segunda placa terminal -7-, está instalado un filtro -15-. Cuando la sangre fluye al interior del cuerpo cilíndrico -2- desde el primer canal de sangre -9-, la sangre que fluía al interior del tubo de flujo de sangre -8- pasa a través de la pluralidad de aberturas -11- en el tubo de flujo de sangre -8- y fluye al interior de la parte del hueco del portador adsorbente -5-, seguido del flujo en el portador adsorbente -5- en la dirección a su circunferencia. Durante esto, las sustancias que deben eliminarse se eliminan mediante adsorción por la capacidad de eliminación por adsorción del portador adsorbente -5-. La sangre que ha pasado a través del portador adsorbente -5- fluye a través del hueco entre la superficie circunferencial exterior del portador adsorbente -5- y la superficie circunferencial interior del cuerpo cilíndrico -2-, y fluye hacia fuera del hueco -14-, seguido del paso a través del filtro -15- y alcanza el segundo canal de sangre -10-.

20 La columna de purificación de sangre -1- ilustrada en la figura 1 es una columna que tiene el tubo de flujo de sangre -8-, en el que la sangre fluye en el cuerpo cilíndrico -2- en dirección vertical a la dirección longitudinal de la columna de purificación de sangre -1-. De manera alternativa, la sangre puede fluir al interior del cuerpo cilíndrico -2- desde el segundo canal de sangre -10-, en lugar de fluir al interior del cuerpo cilíndrico -2- desde el primer canal de sangre -9-, tal como se ha descrito anteriormente.

25 El portador adsorbente -5- que constituye la columna de purificación de sangre -1- es un tejido de punto enrollado alrededor del tubo de flujo de sangre -8-, tal como se ilustra en la figura 2.

30 El diámetro interno del cuerpo cilíndrico que contiene el portador adsorbente en su interior, D2, es, de manera preferente, de 15 a 25 mm, de manera más preferente, de 15 a 20 mm, para ajustar la capacidad de sangre dentro de un intervalo apropiado.

35 El diámetro externo del tubo de flujo de sangre, D1, es, de manera preferente, de 6 a 10 mm, de manera más preferente, de 7 a 9 mm, para ajustar la capacidad de sangre dentro de un intervalo apropiado, a la vez que se suprime la obstrucción del tubo de flujo de sangre.

A partir de las razones anteriores, la proporción del diámetro externo del tubo de flujo de sangre en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D1, con respecto al diámetro interno del cuerpo cilíndrico en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D2, es decir, el valor  $D1/D2$ , es, de manera preferente, de 0,40 a 0,47.

40 En la columna de la purificación de sangre de la presente invención, se requiere que el tubo de flujo de sangre tenga una forma "cilíndrica". El término "cilíndrico" en el presente documento significa un cilindro hueco, es decir, un tubo redondo o de una forma similar, en la que la forma de la sección transversal vertical a la dirección longitudinal es elíptica o poligonal. La forma de la sección transversal vertical a la dirección longitudinal del tubo de flujo de sangre es, de manera preferente, un círculo completo, pero, en los casos en que la forma es elíptica o poligonal, el diámetro del círculo completo que tiene la misma área que la sección transversal se puede considerar como el D1, tal como se ha descrito anteriormente. El grosor del tubo de flujo de sangre no tiene que ser uniforme y, por ejemplo, ambos extremos pueden ser más delgados que la parte central, o la parte central puede ser estrecha.

50 Con respecto al grosor de la pared del tubo de flujo de sangre cilíndrico, en los casos en que el grosor es pequeño, la resistencia del tubo de flujo de sangre puede no estar asegurada, mientras que en los casos en que el grosor es demasiado grande, es probable que se produzca la obstrucción de las aberturas, de manera que el grosor es, de manera preferente, de 1 a 2 mm. Es decir, en los casos en que la forma del tubo de flujo de sangre es cilíndrico, el diámetro interno es, de manera preferente, de 2 a 4 mm más pequeño que el D1 descrito anteriormente, de manera más preferente, 3 mm más pequeño que el D1 descrito anteriormente.

55 La forma de la pluralidad de las aberturas formadas en la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre es, de manera preferente, circular y, de manera más preferente, se dispone un estrechamiento alrededor del círculo.

60 El "cuerpo cilíndrico" que constituye la columna de purificación de sangre de la presente invención significa un cilindro hueco, y el "cuerpo cilíndrico" incluye también la forma de un cilindro, en el que la forma de la parte hueca en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal es elíptica o poligonal. La forma de la parte hueca en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal es, de manera preferente, una elipse o un polígono que están próximos a un círculo completo, de manera más preferente, un círculo completo. En los casos en que la forma es elíptica o poligonal, el diámetro del círculo completo que tiene la misma área que la sección transversal se puede considerar como el D2 descrito anteriormente. El grosor del cuerpo cilíndrico no necesita ser uniforme y, por ejemplo, ambos extremos pueden ser más delgados que la parte central o la parte central puede ser estrecha.

Siempre y cuando la forma de la parte hueca en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal esté próxima a un círculo completo, la forma exterior puede ser incluso un paralelepípedo rectangular o similar.

5 Entre los ejemplos de los materiales del cuerpo cilíndrico, el tubo de flujo de sangre, el colector y similares que constituyen la columna de purificación de sangre de la presente invención se incluyen policarbonato, cloruro de polivinilo, poliácilonitrilo, poliéster, poliuretano, poliestireno, polietileno, polipropileno y fluoruro de polivinilideno. El polipropileno es preferente.

10 Se requiere que la columna de purificación de sangre de la presente invención tenga una capacidad de sangre de 6 a 10 ml. La "capacidad de sangre" en el presente documento significa el volumen calculado según la ecuación 2 siguiente.

Capacidad de sangre (ml) =  $W1 - W2 / a$ ... Ecuación 2

W1: peso total (g) de la columna de purificación de sangre llena de solución salina fisiológica

15 W2: peso total (g) de la columna de purificación de sangre después de la extracción de la solución salina fisiológica contenida en la misma

a: gravedad específica (g/ml) de la solución salina fisiológica utilizada

20 Para la determinación de W2, se introdujo aire en la columna de purificación de sangre utilizando una bomba de rodillo a un caudal de 10 ml/min durante 5 minutos para descargar la solución salina fisiológica y, a continuación, se golpeó ligeramente la columna de purificación de sangre, seguido de la introducción de aire a un caudal de 10 ml/min durante 5 minutos y la medición del peso total de la columna de purificación de sangre.

25 La proporción de área abierta del tubo de flujo de sangre es, de manera preferente, del 15 al 85%, de manera más preferente, del 35 al 65%, a efectos de suprimir el aumento de presión en la sangre durante la circulación extracorpórea.

La "proporción de área abierta" significa el valor calculado según la ecuación 3 siguiente.

Proporción de área abierta OR (%) =  $(TOA/SA) \times 100$ ... Ecuación 3

TOA: área abierta total (mm<sup>2</sup>) de la pluralidad de aberturas

30 SA: área (mm<sup>2</sup>) de la parte de cubierta con el portador adsorbente en la superficie exterior del tubo de flujo de sangre

El SA en el presente documento significa el volumen calculado según la ecuación 4 siguiente.

SA (mm<sup>2</sup>) =  $AL \times D1 \times \pi$ ... Ecuación 4

35 AL: longitud (mm) de la parte cubierta con el portador adsorbente en la dirección longitudinal del tubo de flujo de sangre

D1: diámetro externo (mm) del tubo de flujo de sangre

## 40 EJEMPLOS

La presente invención se describe a continuación en detalle por medio de ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos.

(Preparación de portador adsorbente)

45 Se prepararon fibras compuestas con múltiples núcleos del tipo mar/isla (número de islas, 16; finura de cada hilo individual, 2,6 deniers; resistencia a la tracción, 2,9 g/d; porcentaje de alargamiento, 50%; número de filamentos, 42) mediante hilatura por fusión utilizando, como componente isla, 50 partes en peso de polipropileno insoluble (Prime Polypro (marca registrada) J105WT, Prime Polymer Co., Ltd.) y, como componente mar, una mezcla de 45 partes en peso de poliestireno (PSJ-Polystyrene 679, PS Japan Corporation) y 5 partes en peso de polipropileno (Primer Polypro J105WT, Prime Polymer Co., Ltd.). Después de doblar con dos fibras, se preparó un tejido de punto tubular (en lo sucesivo denominado fibra de poliestireno reforzada con polipropileno).

55 En un recipiente de reacción, se mezclaron 120 g de ácido sulfúrico concentrado y 120 g de nitrobenzono, y se añadieron 0,3 g de paraformaldehído a la mezcla resultante y se fundieron a temperatura ambiente. Mientras la mezcla resultante se enfriaba en un baño de hielo, se añadieron a la misma 18 g de N-metilol-2-cloroacetamida de forma dividida en 3 veces durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos para preparar un agente de haloacetamidometilación.

60 En el agente haloacetamidometilación, se sumergieron 10 g de la fibra de poliestireno reforzada con polipropileno y el producto resultante se agitó durante 2 horas para obtener una fibra haloacetamidometilada.

65 La fibra haloacetamidometilada completa obtenida se lavó con 180 ml de nitrobenzono y 180 ml de agua destilada. A continuación, se añadieron a la misma 10 g de solución de hidróxido de sodio 6 N para la neutralización. Posteriormente, la fibra haloacetamidometilada se lavó adicionalmente 10 veces con 200 ml de metanol y, a continuación, una vez con 2000 ml de agua tibia.

5 Se colocaron en un recipiente de reacción la fibra haloacetamidometilada después del lavado, 200 mg de sulfato de polimixina B y 130 ml de agua destilada, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición a la misma de 9 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 N y la agitación de la mezcla resultante durante una hora adicional. Después de completar la agitación, se neutralizó la mezcla en el recipiente de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se realizó un lavado 3 veces con 130 ml de agua destilada para obtener una fibra con polimixina B inmovilizada.

10 A partir de la fibra con polimixina B inmovilizada, se preparó su tejido de punto, de manera que su anchura longitudinal era de 47 mm.

15 Se preparó un tubo de flujo de sangre de polipropileno -8- con un diámetro externo (D1) de 8 mm, un diámetro interno de 5 mm y una longitud de 47 mm. En la superficie circunferencial del tubo de flujo de sangre -8-, se formaron una pluralidad de aberturas circulares a intervalos regulares. El área de cada abertura fue de 23,2 mm<sup>2</sup> y, dado que se formaron 20 aberturas, el TOA fue de 464 mm<sup>2</sup>.

20 El tejido de punto preparado se enrolló de forma manual alrededor de la superficie circunferencial exterior del tubo de flujo de sangre -8- para preparar el portador adsorbente -5-. El enrollamiento se llevó a cabo, de manera que el peso del portador adsorbente -5- era de 3 g (en lo sucesivo denominado como portador adsorbente 5-1). El diámetro externo -D3- del portador adsorbente 5-1 después del enrollamiento, que tenía forma de cilindro hueco, fue de 15 mm.

25 Además del portador adsorbente 5-1, se prepararon el portador adsorbente 5-2 y el portador adsorbente 5-3, de manera que el peso del portador adsorbente fue de 4 g y 5 g, respectivamente. Dado que la AL era de 47 mm en todos los portadores adsorbentes 5-1 a 5-3, el SA fue de 1,181 mm<sup>2</sup> y, como resultado, la proporción de área abierta OR fue del 39% en todos los casos.

(Preparación de la columna de purificación de sangre 1)

30 Se prepararon dos cuerpos cilíndricos -2- de polipropileno con un diámetro externo de 25 mm, un diámetro interno (D2) de 20 mm y una longitud de 50 mm. A ambos extremos del portador adsorbente preparado 5-1, se fijaron una primera placa terminal -6- y una segunda placa terminal -7- de polipropileno preparadas previamente, y el producto resultante se insertó en el cuerpo cilíndrico -2- y se almacenó en el mismo, seguido de la fijación de cada uno de los filtros -13- y -15- de polipropileno. A continuación, se fijaron a ambos extremos del cuerpo cilíndrico -2- un colector -3- y un colector -4- de polipropileno preparados previamente, y se confirmó la ausencia de fugas para completar una columna de purificación de sangre (en lo sucesivo denominada columna de purificación de sangre 1). Se prepararon un total de tres columnas de purificación de sangre 1 y se designaron columnas de purificación de sangre 1-1, 1-2 y 1-3, respectivamente.

40 (Preparación de la columna de purificación de sangre 2)

45 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que las descritas anteriormente, excepto que se utilizó el portador adsorbente 5-2 en lugar del portador adsorbente 5-1, para completar columnas de purificación de sangre (en lo sucesivo denominadas columnas de purificación de sangre 2). Se prepararon un total de tres columnas de purificación de sangre 2 y se designaron columnas de purificación de sangre 2-1, 2-2 y 2-3, respectivamente.

(Preparación de la columna de purificación de sangre 3)

50 Se llevaron a cabo las mismas operaciones que las descritas anteriormente, excepto que se utilizó el portador adsorbente 5-3 en lugar del portador adsorbente 5-1, para completar columnas de purificación de sangre (en lo sucesivo denominadas columnas de purificación de sangre 3). Se prepararon un total de tres columnas de purificación de sangre 2 y se designaron columnas de purificación de sangre 3-1, 3-2 y 3-3, respectivamente.

55 Cada uno de los cuerpos cilíndricos -2- y de los tubos de flujo de sangre -8- utilizados para la preparación de columnas de purificación de sangre 1 a 3 tenía el mismo tamaño. Por lo tanto, la proporción del diámetro externo del tubo de flujo de sangre -8- en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D1, con respecto al diámetro interno del cuerpo cilíndrico en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D2, es decir, el valor D1/D2, fue de 0,40 en todos los casos.

60 (Medición de la capacidad de sangre)

65 Se midió la capacidad de sangre de cada una de las columnas de purificación de sangre preparadas 1 a 3. Los resultados se muestran en la tabla 1. Dado que el peso de 1 ml de la solución salina fisiológica utilizada era de 1,016 g, este valor se utilizó como a (g/ml)



[Tabla 1]

Número de columna de purificación de sangre	Peso de portador adsorbente [g]	W1 [g]	W2 [g]	W1-W2 [g]	Capacidad de sangre [ml]	Capacidad de sangre promedio [ml]
1-1	3	89,18	79,11	10,07	9,91	10,0
1-2	3	89,11	78,83	10,28	10,1	
1-3	3	88,95	78,78	10,17	10,0	
2-1	4	89,10	81,59	7,51	7,39	7,2
2-2	4	89,27	82,36	6,91	6,80	
2-3	4	89,02	81,44	7,58	7,46	
3-1	5	89,01	83,33	5,68	5,59	5,7
3-2	5	89,28	83,22	6,06	5,96	
3-3	5	88,93	83,26	5,67	5,58	

(Evaluación de la capacidad de adsorción de endotoxinas)

5 Mediante las mismas operaciones descritas anteriormente, se prepararon un total de tres columnas de purificación de sangre 2 y las columnas se designaron columnas de purificación de sangre 2-4, 2-5 y 2-6. Cada una de estas columnas de purificación de sangre 2 se llenó con solución salina fisiológica y se esterilizó a 117°C durante 90 minutos.

10 Se preparó suero que contenía endotoxinas en una cantidad de 150 ml, de manera que la concentración de endotoxinas fue de 10 ng/ml.

15 Se conectó una columna de purificación de sangre esterilizada 2-4 al conducto de sangre y se introdujeron 500 ml de solución salina fisiológica en la columna de purificación de sangre 2-4 a un caudal de 100 ml/min para lavar el interior de la columna de purificación de sangre 2-4 y el portador adsorbente 5-2. A continuación, se introdujeron 60 ml del suero que contenía endotoxinas en la columna de purificación de sangre 2-4 llena de solución salina fisiológica, y se descargó el líquido del interior de la columna. Los 90 ml restantes de suero que contenía endotoxinas se perfundieron a un caudal de 10 ml/min durante 4 horas. La temperatura del suero que contenía endotoxinas durante la perfusión se mantuvo a 37°C.

20 El suero que contenía endotoxinas se recogió después de la perfusión y se diluyó 10 veces con agua destilada para inyección. A continuación, la dilución resultante se sometió a un tratamiento térmico a 70°C durante 10 minutos y se determinó el tiempo de gel utilizando un Toxinometer. Se determinó la concentración de endotoxinas (ng/ml, en lo sucesivo denominada concentración de la muestra) después de la perfusión basándose en una curva de calibración preparada previamente.

25 A partir de la concentración de la muestra determinada, se calculó la tasa de eliminación de endotoxinas según la ecuación 4 siguiente.  
 30  $\{(concentración\ inicial - concentración\ de\ la\ muestra) / concentración\ inicial\} \times 100\ (\%) \dots$  Ecuación 4

La concentración inicial fue de 10 ng/ml, tal como se ha descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la tabla 2.

35 Se evaluaron una columna de purificación de sangre 2-5 y una columna de purificación de sangre 2-6 esterilizadas de manera similar a la columna de purificación de sangre 2-4 para calcular la tasa de eliminación de endotoxinas para cada columna. Los resultados se muestran en la tabla 2. No hubo ningún aumento en la presión debido a la obstrucción durante la perfusión durante 4 horas en ninguna de las columnas de purificación de sangre 2-4 a 2-6.

40 [Tabla 2]

Número de columna de purificación de sangre	Tasa de eliminación de endotoxinas [%]
2-4	82
2-5	80
2-6	80

45 Se dice que la tasa de eliminación de endotoxinas en la terapia de purificación de sangre es, de manera preferente, no inferior al 60%. Por otra parte, todas las columnas de purificación de sangre 2-4 a 2-6 mostraron tasas de eliminación de endotoxinas, como máximo, no inferiores al 80%. A partir de estos resultados, es evidente que la columna de purificación de sangre de la presente invención que tiene una capacidad de sangre reducida de no más de 10 ml es una columna de purificación de sangre segura especializada en el tratamiento de niños, en la que no existe riesgo de obstrucción del tubo de flujo de sangre.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención se puede utilizar como una columna de purificación de sangre en el campo de la medicina.

5

DESCRIPCIÓN DE SÍMBOLOS

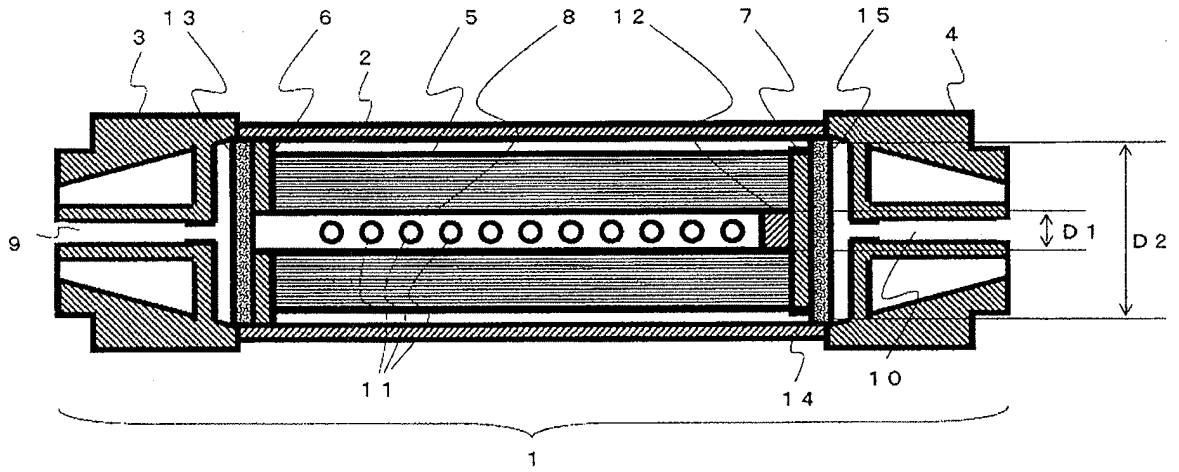
10

-1-, columna de purificación de sangre; -2-, cuerpo cilíndrico; -3-, primer colector; -4-, segundo colector; -5-, portador adsorbente; -6-, primera placa terminal; -7-, segunda placa terminal; -8-, tubo de flujo de sangre; -9-, primer canal de sangre; -10-, segundo canal de sangre; -11-, aberturas; -12-, sección de cierre; -13-, filtro; -14-, hueco; -15-, filtro.

**REIVINDICACIONES**

1. Columna de purificación de sangre, que comprende:  
un cuerpo cilíndrico (2);  
5 un primer colector (3) que cierra un extremo de dicho cuerpo cilíndrico (2) y tiene un primer canal de sangre (9) que comunica con el interior de dicho cuerpo cilíndrico (2);  
un segundo colector (4) que cierra el otro extremo de dicho cuerpo cilíndrico (2) y tiene un segundo canal de sangre (10) que comunica con el interior de dicho cuerpo cilíndrico (2);  
un portador adsorbente (5) contenido en dicho cuerpo cilíndrico (2);  
10 una primera placa terminal (6) dispuesta en el extremo de la cara del primer colector de dicho cuerpo cilíndrico (2);  
una segunda placa terminal (7) dispuesta en el extremo de la cara del segundo colector de dicho cuerpo cilíndrico (2); y  
un tubo de flujo de sangre (8) cilíndrico que se extiende en la parte central de dicho cuerpo cilíndrico (2) desde dicha primera placa terminal (6) a dicha segunda placa terminal (7), formándose una pluralidad de aberturas (11) en la  
15 superficie circunferencial de dicho tubo de flujo de sangre (8) cilíndrico;  
en la que:  
un extremo de dicho tubo de flujo de sangre (8) se comunica con dicho primer canal de sangre (9);  
el otro extremo de dicho tubo de flujo de sangre (8) está cerrado;  
dicha primera placa terminal (6) está instalada, de manera que su superficie circunferencial exterior está en contacto  
20 de manera próxima con la superficie circunferencial interior de dicho cuerpo cilíndrico (2);  
un hueco (14) está dispuesto entre la superficie circunferencial exterior de dicha segunda placa terminal (7) y la superficie circunferencial interior de dicho cuerpo cilíndrico (2);  
la proporción del diámetro externo de dicho tubo de flujo de sangre (8) en la sección transversal vertical a la dirección longitudinal, D1, con respecto al diámetro interno de dicho cuerpo cilíndrico (2) en la sección transversal  
25 vertical a la dirección longitudinal, D2, es de 0,35 a 0,50; y  
la capacidad de sangre es de 6 a 10 ml.
2. Columna de purificación de sangre, según la reivindicación 1, en la que el tiempo de residencia es de 0,9 a 10,0 minutos cuando el caudal de sangre entrante es de 3 a 10 ml/min.  
30
3. Columna de purificación de sangre, según la reivindicación 1 ó 2, en la que la proporción de área abierta de dicho tubo de flujo de sangre (8) es del 15 al 85%.
4. Columna de purificación de sangre, según las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho portador adsorbente es un tejido de punto.  
35
5. Columna de purificación de sangre, según la reivindicación 4, en la que dicho tejido de punto está enrollado alrededor de dicho tubo de flujo de sangre (8).
- 40 6. Columna de purificación de sangre, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho portador adsorbente (5) está compuesto por una fibra con antibiótico inmovilizado.
7. Columna de purificación de sangre, según la reivindicación 6, en la que dicho antibiótico es polimixina.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

