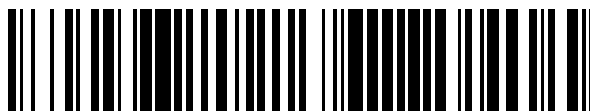


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 757**

51 Int. Cl.:

B01D 63/02 (2006.01)

B01D 69/02 (2006.01)

B01D 69/08 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2010** **E 10014044 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016** **EP 2295132**

54 Título: **Membranas de fibra hueca, material de encapsulación y tubo para la sangre antitrombogénicos**

30 Prioridad:

15.05.2009 US 178861 P

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

22.02.2017

73 Titular/es:

**INTERFACE BIOLOGICS INC. (100.0%)
300-101 College Street Mars South Tower
Toronto, Ontario M5G 1L7, CA**

72 Inventor/es:

**MULLICK, SANJOY;
CHANG, WEILUN;
ESFAND, ROSEITA y
STEEDMAN, MARK**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 602 757 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

Membranas de fibra hueca, material de encapsulación y tubo para la sangre antitrombogénicos

Antecedentes de la invención

5 La invención se refiere a circuitos extracorporales de la sangre antitrombogénicos y componentes de los mismos, tales como membranas de fibras huecas, tubo para la sangre, y filtros, y su uso en la hemofiltración, hemodiálisis, hemodiafiltración, hemoconcentración y relacionados con la oxigenación de la sangre.

10 Para un tratamiento de un paciente que sufre de insuficiencia renal, se han propuesto diversos métodos de purificación de la sangre en los que se obtiene la sangre que se va a purificar del cuerpo vivo del paciente y la sangre purificada se devuelve entonces en el cuerpo. Por ejemplo, los métodos de purificación de sangre que utilizan la circulación extracorpórea se clasifican en los siguientes tipos: la hemodiálisis (HD) por difusión, hemofiltración (HF), que lleva a cabo la eliminación/sustitución de líquido corporal por ultrafiltración, y hemodiafiltración (HDF) en la que se combinan HD y HF.

15 Los métodos mencionados anteriormente se implementan utilizando un hemodializador. El dializador es la pieza de equipo que de hecho filtra la sangre de los solutos de desecho y líquidos (por ejemplo, urea, potasio, creatinina y ácido úrico). Casi todos los dializadores en uso hoy en día son de la variedad de fibras huecas. Un haz cilíndrico de fibras huecas, cuyas paredes están compuestas de una membrana semipermeable, se ancla en cada extremo en el compuesto encapsulado (una especie de pegamento). Este ensamblaje se coloca luego en una carcasa cilíndrica de plástico claro con cuatro aberturas. Una abertura o puerto para la sangre en cada extremo del cilindro se comunica con cada extremo del haz de fibras huecas. Esto forma el "compartimiento de la sangre" del dializador. Otros dos
20 puertos se cortan en el lado del cilindro. Estos se comunican con el espacio alrededor de las fibras huecas, el "compartimiento de dializado". La sangre es bombeada a través de los puertos para la sangre a través de este haz de tubos muy delgados similares a capilares, y el dializado se bombea a través del espacio que rodea a las fibras. Gradientes de presión se aplican cuando sea necesario para mover el fluido de la sangre al compartimiento de dializado.

25 La hemodiálisis es un procedimiento importante que desempeña el papel de un riñón artificial y sustituye todas las funciones vitales, debido a la insuficiencia renal crónica o aguda. El dializador puede ser utilizado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, sobrecarga de líquidos, o condiciones toxémicas, y se puede configurar para realizar HD, HF, HDF, o hemoconcentración.

30 Mientras que la sangre que se transporta hacia y desde el cuerpo o se limpia en el dializador, un anticoagulante, tal como heparina, se pueden añadir para prevenir la coagulación o trombosis. Para los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal continua (CRRT) (es decir, diálisis continua 24 horas/7 días a la semana), por lo general la heparina se administra como un bolo por vía sistémica para evitar la obstrucción de las membranas filtrantes durante la diálisis debido a la coagulación de la sangre. En los casos en que no se administra heparina los filtros se obstruyen un 27% del tiempo, mientras que con los filtros de heparina se obstruyen un 17% del tiempo (véase Richardson et al, Kidney International 70:963-968 (2006)). Para los pacientes que reciben hemodiálisis intermitente (IHD) (diálisis intermitente de aproximadamente 4 horas dos veces al día), por lo general no se administra heparina. Durante IHD los filtros se obstruyen un 20-30% del tiempo (véase Manns et al., Critical Care Medicine 31: 449-455 (2003)). Cuando los filtros se obstruyen, el procedimiento de diálisis se interrumpe, y los filtros se lavan con solución salina para eliminar el trombo. En pacientes sometidos a hemodiálisis crónica (por ejemplo, hemodiálisis durante
40 muchas horas a la vez y con múltiples sesiones durante una semana), es común el uso de heparina en cantidades de bolo para reducir la tasa de obstrucción del filtro.

Aunque ventajoso, el uso de heparina en algunos pacientes puede ser complicado por las reacciones alérgicas y sangrado, y puede estar contraindicado para su uso en pacientes que toman ciertos medicamentos.

45 Algunos procedimientos médicos requieren el uso de métodos de oxigenación extracorpórea, donde se saca la sangre ser oxigenada del cuerpo vivo del paciente y la sangre oxigenada se devuelve al cuerpo. Por ejemplo, los dispositivos de oxigenadores de aplicación de tales métodos de oxigenación extracorpórea incluyen unidades de derivación corazón-pulmón o máquinas de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) usados durante la cirugía a corazón abierto, tal como cirugía de derivación arterial coronaria (CABG) y sustitución de la válvula cardíaca, o utilizado para tratar el síndrome de dificultad respiratoria o insuficiencias respiratorias. Durante la cirugía a corazón abierto, los dispositivos para la hemoconcentración también se pueden utilizar para aumentar diversos
50 componentes de la sangre dentro del paciente, minimizando así el riesgo de hemorragia postoperatoria. Estos hemoconcentradores se pueden utilizar en línea con un circuito extracorporeal que incluye un dispositivo de oxigenación, tal como una unidad de derivación de corazón-pulmón.

55 Sobre la base de estos tratamientos que requieren el uso de bombeo de sangre hacia fuera y dentro y dentro de un paciente, hay una necesidad de circuitos extracorporales de la sangre que han reducido la trombogenicidad. EP 0894823 revela un sulfóxido de dialquilo para suprimir los efectos citotóxicos. La EPO332261 y EP0068509

describen recubrimientos compatibles con la sangre. En particular, hay una necesidad de métodos y composiciones alternativas para proporcionar un componente polimérico de un circuito extracorporeal de la sangre con una superficie que minimice la tasa de trombosis después de la exposición a la sangre.

Resumen de la invención

- 5 Los métodos y composiciones de la invención se refieren a circuitos extracorporales de la sangre, y componentes de los mismos (por ejemplo, membranas de fibra hueca, haces encapsulados, y tubo para la sangre), incluyendo 0.005% a 10% (p/p) macromolécula modificadora de la superficie.

En un primer aspecto, la invención presenta un circuito extracorporeal de la sangre que incluye un componente polimérico, donde el componente polimérico incluye un polímero base mezclado 0.005% a 10% (p/p) de una macromolécula modificadora de la superficie (por ejemplo, desde 0.005% a 0.1% (p/p), desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.1% a 0.3% (p/p), desde 0.1% a 5% (p/p), desde 0.1% a 10% (p/p), desde 0.05% a 5% (p/p), 0.05% a 8% (p/p), desde 1% a 5% (p/p), desde 1% a 8% (p/p), desde 1% a 10% (p/p), y desde 2% a 10% (p/p)), donde el componente polimérico tiene una superficie posicionada para ponerse en contacto con la sangre cuando el circuito extracorporeal de la sangre está en uso, y donde la superficie es antitrombogénica cuando se pone en contacto con la sangre. En una realización, la deposición de trombos en la superficie se reduce en al menos 10%, 20%, 40%, 60%, u 80% (por ejemplo, de 10% a 95%, de 10% a 80%, de 20% a 95%, de 35% a 85%, o de 40% a 80%) cuando se pone en contacto con la sangre. En otra realización, el circuito extracorporeal de la sangre tiene una mayor vida útil funcional media de al menos 110%, 125%, 150%, 200%, o 400% (por ejemplo, desde 110% a 1.000%, desde 200% a 900%, o desde 300% a 900%). En aún otra realización, el circuito extracorporeal de la sangre reduce los efectos adversos en un sujeto que recibe la sangre que pasa a través del circuito extracorporeal de la sangre.

Cualquiera de los circuitos extracorporales de la sangre descritos en este documento pueden incluir uno o más de: una membrana de fibra hueca de la invención; un haz encapsulado de la invención; o tubo para la sangre de la invención.

En un segundo aspecto, la invención presenta una membrana de fibra hueca, la membrana de fibra hueca que incluye un polímero base mezclado con desde 0.005% a 10% (p/p) de macromolécula modificadora de la superficie (por ejemplo, desde 0.005% a 0.1% (p/p), desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.1% a 0.3% (p/p), desde 0.1% a 5% (p/p), desde 0.1% a 10% (p/p), desde 0.05% a 5% (p/p), 0.05% a 8% (p/p), desde 1% a 5% (p/p), desde 1% a 8% (p/p), desde 1% a 10% (p/p), y desde 2% a 10% (p/p)), donde la membrana de fibra hueca es antitrombogénica cuando se pone en contacto con la sangre. En una realización, la deposición de trombos en la membrana de fibra hueca se reduce en al menos 10%, 20%, 40%, 60%, o 80% (por ejemplo, desde 10% a 95%, desde 10% a 80%, desde 20% a 95%, desde 35% a 85%, o desde 40% a 80%) cuando se pone en contacto con la sangre. En otra realización, la membrana de fibra hueca tiene una presión de funcionamiento después de 4 horas de uso que se reduce en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, o 50% (por ejemplo, desde 10% a 95%, desde 10% a 80%, desde 20% a 75%, desde 25% to 45%, o desde 30% a 80%). Aún en otra realización, la membrana de fibra hueca reduce los efectos adversos en un sujeto que recibe la sangre que pasa a través de la membrana de fibra hueca. En ciertas realizaciones, el polímero base se selecciona del grupo que consiste en una polisulfona (por ejemplo, poli (oxi-1,4-fenileno sulfonil-1,4-fenileno-1,4-fenilenoisopropilideno-1,4-fenileno) o polieter sulfona), un poliácridonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli(metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno y un polietileno. En otras realizaciones, la membrana de fibra hueca incluye además un agente formador de poros hidrófilos (por ejemplo, polivinilpirrolidona, etilenglicol, alcoholes, polipropilenglicol, y polietilenglicol, o mezclas de los mismos). En una realización, la membrana de fibra hueca incluye desde 80% a 96.5% (p/p) (por ejemplo, desde 80% a 95%, desde 80% a 90% (p/p), desde 85% a 90% (p/p), y desde 90% a 95% (p/p)) del polímero base, desde 3% a 20% (p/p) (por ejemplo, desde 3% a 15% (p/p), desde 3% a 7% (p/p), desde 3% a 5% (p/p), y desde 5% a 10% (p/p)) del agente formador de poro hidrófilo, y 0.005% a 10% (p/p) (por ejemplo, desde 0.005% a 0.1% (p/p), desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.1% a 0.3% (p/p), desde 0.1% a 5% (p/p), desde 0.1% a 10% (p/p), desde 0.05% a 5% (p/p), 0.05% a 8% (p/p), desde 1% a 5% (p/p), desde 1% a 8% (p/p), desde 1% a 10% (p/p), y desde 2% a 10% (p/p)) de la macromolécula modificadora de la superficie.

En un tercer aspecto, la invención presenta un haz encapsulado de membranas de fibra hueca dentro de un revestimiento que incluye: (a) una serie de membranas de fibra hueca, la serie de membranas de fibra hueca que tienen lúmenes, un primer conjunto de los extremos de las fibras, y un segundo conjunto de los extremos de las fibras; (b) el primer conjunto de extremos de las fibras que están encapsulados en una resina de encapsulación que define una primera pared interna cerca de un primer extremo del revestimiento; y (c) el segundo conjunto de extremos de las fibras están encapsulados en una resina de encapsulación que define una segunda pared interna cerca de un segundo extremo del revestimiento, donde los lúmenes de las membranas de fibras huecas proporcionan una trayectoria para el flujo de sangre desde la primera pared interna a la segunda pared interna, y donde la resina de encapsulación incluye desde 0.005% a 10% (p/p) de macromolécula modificadora de la superficie (por ejemplo, desde 0.005% a 0.1% (p/p), desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.1% a 0.3% (p/p), desde 0.1% a 5% (p/p), desde 0.1% a 10% (p/p), desde 0.05% a 5% (p/p), 0.05% a 8% (p/p), desde 1% a 5% (p/p), desde 1% a 8% (p/p), desde 1% a 10% (p/p), y desde 2% a 10% (p/p)). En ciertas realizaciones, el haz tiene una vida útil prolongada. En algunas realizaciones, el haz tiene una mayor vida útil funcional media de al menos 110%, 125%,

- 150%, 200%, o 400% (por ejemplo, desde 110% a 1,000%, desde 125% a 1,000%, desde 200% a 900%, o desde 300% a 900%). En otras realizaciones, la deposición de trombos en el haz encapsulado se reduce en al menos 10%, 20%, 40%, 60%, u 80% (por ejemplo, desde 10% a 95%, desde 10% a 80%, desde 20% a 95%, desde 35% a 85%, o desde 40% a 80%) cuando se pone en contacto con la sangre. Todavía en otras realizaciones, el haz tiene una presión de funcionamiento después de 4 horas de uso que se reduce en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, o 50% (por ejemplo, de 10% a 95%, de 10% a 80%, de 20% a 75%, de 25% a 45%, o de 30% a 80%). En alguna realización, el haz encapsulado reduce los efectos adversos en un sujeto que recibe la sangre que pasa a través del haz encapsulado. En otras realizaciones, la resina de encapsulación es antitrombogénica cuando se pone en contacto con la sangre.
- 5
- 10 En una realización, el haz de membranas de fibra hueca encapsuladas dentro de un revestimiento es parte de un dispositivo de purificación de la sangre (por ejemplo, hemodiálisis, hemodiafiltración, hemofiltración, hemoconcentración o dispositivo de oxigenación). Aún en otra realización, la resina de encapsulación es un poliuretano reticulado (por ejemplo, un poliuretano reticulado formado a partir de 4'-metileno bis-(ciclohexil isocianato; 2,2'-metileno-bis(fenil) isocianato; 2,4'-metileno bis(fenil) isocianato, o 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato).
- 15 En otro aspecto, la invención presenta un filtro de diálisis que incluye cualquier membrana de fibra hueca descrita en este documento o cualquier haz encapsulado descrito en este documento, donde el filtro tiene una vida útil prolongada. En una realización, el filtro de diálisis reduce los efectos adversos en un sujeto que recibe la sangre que pasa a través del filtro de diálisis.
- 20 En otro aspecto, la invención presenta un tubo para la sangre que incluye un polímero base (por ejemplo, cloruro de polivinilo) mezclado con desde 0.005% a 10% (p/p) (por ejemplo, desde 0.005% a 0.1% (p/p), desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.1% a 0.3% (p/p), desde 0.1% a 5% (p/p), desde 0.1% a 10% (p/p), desde 0.05% a 5% (p/p), 0.05% a 8% (p/p), desde 1% a 5% (p/p), desde 1% a 8% (p/p), desde 1% a 10% (p/p), y desde 2% a 10% (p/p)) de macromolécula modificadora de la superficie, donde el tubo para la sangre es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre. En una realización particular, el polímero base incluye cloruro de polivinilo. En una realización, el tubo para la sangre reduce advenimientos adversos en un sujeto que recibe la sangre que pasa a través de tubo para la sangre. En una realización, la deposición de trombos en la superficie de tubo para la sangre se reduce en al menos 10%, 20%, 40%, 60%, o 80% (por ejemplo, desde 10% a 95%, desde 10% a 80%, desde 20% a 95%, desde 35% a 85%, o desde 40% a 80%) cuando se pone en contacto con la sangre. En otra realización, el tubo para la sangre tiene una mayor vida útil funcional media de al menos 110%, 125%, 150%, 200%, o 400% (por ejemplo, desde 110% a 1,000%, desde 125% a 1,000%, desde 200% a 900%, o desde 300% a 900%).
- 25
- 30 Los artículos de acuerdo con la invención se pueden aplicar en un método para tratar a un sujeto que sufre de insuficiencia renal, incluyendo el método la realización de un procedimiento seleccionado de hemodiálisis, hemofiltración, hemoconcentración o hemodiafiltración en el sujeto utilizando un filtro de diálisis, donde el filtro incluye cualquier membrana de fibra hueca descrita en este documento o cualquier haz encapsulado descrito en este documento. En una realización, durante el procedimiento el sujeto recibe menos de una dosis estándar de anticoagulante (por ejemplo, cuando durante el procedimiento el sujeto no recibe anticoagulante). En otra realización, el filtro tiene una vida útil prolongada. En aún otra realización, el filtro tiene una mayor vida útil funcional media de al menos 110%, 125%, 150%, 200%, o 400% (por ejemplo, desde 110% a 1,000%, desde 125% a 1,000%, desde 200% a 900%, o desde 300% a 900%). En una realización, la deposición de trombos en el filtro se reduce en al menos 10%, 20%, 40%, 60%, o 80% (por ejemplo, desde 10% a 95%, desde 10% a 80%, desde 20% a 95%, desde 35% a 85%, o desde 40% a 80%) cuando se pone en contacto con la sangre. En otra realización, el filtro tiene una presión de funcionamiento después de 4 horas de uso que se reduce en al menos 10%, 20%, 30%, 40%, o 50% (por ejemplo, desde 10% a 95%, desde 10% a 80%, desde 20% a 75%, desde 25% to 45%, o desde 30% a 80%). En aún otra realización, los eventos adversos experimentados por el sujeto se reducen.
- 35
- 40
- 45 Los artículos de acuerdo con la invención se pueden aplicar en un método para tratar a un sujeto que sufre de deterioro de la función cardíaca, incluyendo el método la realización de una cirugía seleccionada de una cirugía de derivación arterial coronaria y un reemplazo de válvula cardíaca utilizando un dispositivo de oxigenación, donde el dispositivo de oxigenación incluye cualquier membrana de fibra hueca descrita en este documento o cualquier haz encapsulado descrito en este documento. En una realización, durante el procedimiento el sujeto recibe menos de una dosis estándar de anticoagulante (por ejemplo, cuando durante el procedimiento el sujeto no recibe anticoagulante). En otra realización, los eventos adversos experimentados por el sujeto se reducen.
- 50
- 55 Los artículos de acuerdo con la invención se pueden aplicar en un método para tratar a un sujeto, incluyendo dicho método la extracción de sangre, y devolver la sangre a, dicho sujeto a través de cualquier circuito extracorporeal de la sangre se describe en este documento. En una realización, durante el procedimiento el sujeto recibe menos de una dosis estándar de anticoagulante (por ejemplo, cuando durante el procedimiento el sujeto recibe no anticoagulante). En otra realización, los efectos adversos experimentados por el sujeto se reducen.
- Los artículos de acuerdo con la invención se pueden aplicar en un método para purificar una proteína en la sangre, un producto sanguíneo (por ejemplo, plasma o componente de la sangre fraccionado), o una combinación de los mismos, incluyendo el método de diálisis de la sangre, el producto de la sangre, o la combinación de los mismos a

través de cualquier membrana de fibra hueca que se describe en este documento o cualquier haz encapsulado descrito en este documento.

La invención presenta una membrana de fibra hueca de purificación de plasma, incluyendo cualquier haz de membranas de fibra hueca encapsuladas descritas en este documento.

- 5 La invención también presenta con una solución de hilado para la preparación de una membrana de fibra hueca, la solución de hilado que incluye (i) desde 57% a 87% (p/p) (por ejemplo, desde 57% a 85% (p/p), desde 70% a 87% (p/p), y desde 70% a 85% (p/p)) de un solvente aprótico; (ii) desde 10% a 25% (p/p) (por ejemplo, desde 10% a 20% (p/p), desde 12% a 25% (p/p), y desde 12% a 20% (p/p)) de polímero base; (iii) desde 0.005% a 8% (p/p) (por ejemplo, desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.005% a 3% (p/p), 0.005% a 2% (p/p), desde 0.01% a 3% (p/p), y desde 0.01% a 2% (p/p)) de macromolécula modificadora de la superficie; y (iv) desde 3% a 10% (p/p) (por ejemplo, desde 3% a 7% (p/p), desde 3% a 5% (p/p), y desde 5% a 10% (p/p)) de agente formador de poros hidrófilos. En ciertas realizaciones, el solvente aprótico se selecciona entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, el solvente aprótico incluye además menos de 25% (v/v) (es decir, desde 1% a 25% (v/v), 1% a 15% (v/v), o 5% a 20% (v/v)) de un solvente de ebullición bajo seleccionado de tetrahidrofurano, éter dietílico, metiletilcetona, acetona, y mezclas de los mismos. En todavía otras realizaciones, el agente formador del poro hidrófilo es polivinilpirrolidona. La solución de hilado se puede procesar como se describe en este documento para producir una membrana de fibra hueca de la invención.

- 10 La invención presenta un método para la fabricación de una membrana de fibra hueca que incluye las etapas de: (a) preparar una solución de hilado homogénea de la invención; y (b) extruir la solución de hilado homogénea a partir de un orificio anular exterior de una hiladora de tubo en orificio en una solución acuosa para formar la membrana de fibra hueca.

- 15 La invención también presenta un método de membranas de fibras huecas de encapsulación incluyendo las etapas de: (a) formar un haz de membranas de fibra hueca, el haz de membranas de fibra hueca que tiene lúmenes, un primer conjunto de extremos de las fibras, y un segundo conjunto de extremos de las fibras; (b) colocar el primer conjunto de extremos de las fibras y el segundo conjunto de extremos de fibras en un líquido encapsulado sin curar; (c) curar el líquido de encapsulado para formar una resina de encapsulación en el cual se encapsulan las membranas de fibra hueca; (d) cortar la resina de encapsulación y los extremos de la fibra para formar una primera pared en la que el primer conjunto de extremos de las fibras es encapsulado y una segunda pared en la que el segundo conjunto de extremos de fibras es encapsulado y (e) calentar la primera pared y la segunda pared (es decir, calentar para facilitar la migración de macromolécula modificadora de la superficie a la superficie de la pared), donde el líquido de encapsulación incluye desde 0.005% a 10% (p/p) (por ejemplo, desde 0.005% a 0.1% (p/p), desde 0.005% a 5% (p/p), desde 0.1% a 0.3% (p/p), desde 0.1% a 5% (p/p), desde 0.1% a 10% (p/p), desde 0.05% a 5% (p/p), 0.05% a 8% (p/p), desde 1% a 5% (p/p), desde 1% a 8% (p/p), desde 1% a 10% (p/p), y desde 2% a 10% (p/p)) de macromolécula modificadora de la superficie.

- 20 La invención presenta un kit de diálisis que incluye (i) una membrana de fibra hueca de la invención, un haz encapsulado de la invención, un filtro de diálisis de la invención, y/o un tubo para la sangre de la invención; y (ii) instrucciones para realizar diálisis sobre un sujeto que recibe menos de una dosis estándar de anticoagulante (por ejemplo, no recibe anticoagulante).

- 25 En cualquiera de las membranas de fibra hueca descritas en este documento, la macromolécula modificadora de la superficie se selecciona de VII-a, VIII-a, VIII-b, VIII-c, VIII-d, IX-a, X-a, X-b, XI-a, XI-b, XII-a, XII-b, XIII-a, XIII-b, XIII-c, XIII-d, XIV-a, y XIV-b.

En una realización, la resina de encapsulación incluye una macromolécula modificadora de la superficie seleccionada de VII-a, VIII-a, IX-a, XI-a, VIII-d, y XI-b.

- 30 En otra realización, el tubo para la sangre incluye una macromolécula modificadora de la superficie seleccionada de VII-a, XIVa, y XIV-b.

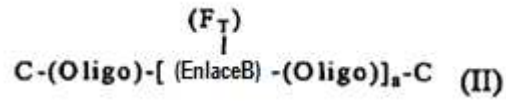
- 35 En cualquiera de los circuitos extracorporales de la sangre, membranas de fibras huecas (o haz encapsulado del mismo o membranas de purificación del plasma del mismo), materiales de encapsulación (por ejemplo, resina de encapsulación o líquido de encapsulación), tubo para la sangre, filtros de diálisis, soluciones de hilatura, métodos, sistemas y kits, la macromolécula modificadora de la superficie se describe por cualquiera de las fórmulas (I)-(XIV) a continuación.

(1)



en donde F_T es un grupo orgánico polifluorado y oligo es un segmento oligomérico.

(2)



en donde

(i) F_T es un grupo unido covalentemente a polifluoroorgano EnlaceB;

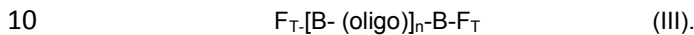
5 (ii) C es un grupo de terminación de cadena;

(iii) Oligo es un segmento oligomérico;

(iv) EnlaceB es un segmento de acoplamiento; y

(v) a es un número entero mayor que 0.

(3)



en donde

(i) B incluye un uretano;

(ii) oligo incluye óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno;

(iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

15 (iv) n es un número entero desde 1 a 10.

(4)



en donde

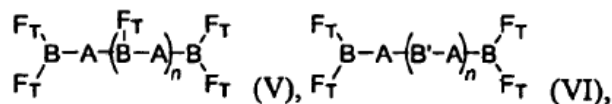
20 (i) A es un segmento blando que incluye polibutadieno hidrogenado, poli (2,2 dimetil-1-3-propilcarbonato), polibutadieno, poli dietilenglicol) adipato, poli (hexametileno carbonato), poli (etileno-co-butileno), poliéster de neopentilglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de 1,6-hexanodiol-orto ftálico anhídrido, o bisfenol A etoxilado;

(ii) B es un segmento duro que incluye un uretano; y

(iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado, y

25 (iv) n es un número entero desde 1 a 10.

(5)



en donde

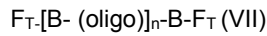
(i) A es un segmento blando;

30 (ii) B es un segmento duro que incluye un trímero isocianurato o trímero de biuret;

(iii) cada F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un entero entre 0 y 10.

(6)



en donde

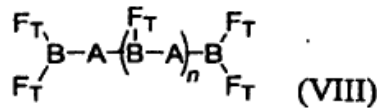
5 (i) Oligo es un segmento oligomérico que incluye óxido de polipropileno, óxido de polietileno, o politetrametileno y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,000 Dalton);

(ii) B es un segmento duro formado a partir de un dímero de isocianato;

(iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

10 (iv) n es un número entero desde 1 a 10.

(7)



en donde

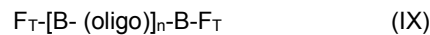
15 (i) A es un segmento oligomérico que incluye óxido de polipropileno, óxido de polietileno, politetrametileno, o mezclas de los mismos, y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton (por ejemplo, de desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,000 Dalton);

(ii) B es un segmento duro que incluye un trímero isocianurato o trímero de biuret;

(iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10.

20 (8)



en donde

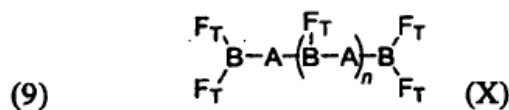
25 (i) Oligo es un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,000 Dalton);

(ii) B es un segmento duro formado a partir de un dímero de isocianato;

(iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10.

(9)



30

en donde

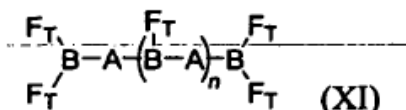
(i) A es un segmento oligomérico que incluye un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,000 Dalton);

(ii) B es un segmento duro que incluye un trímero isocianurato o trímero de biuret;

5 (iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10.

(10)



en donde

10 (i) A incluye un primer segmento de bloque seleccionado de óxido de polipropileno, óxido de polietileno, politetrametileno, o mezclas de los mismos, y un segundo segmento de bloque que incluye un polisiloxano o polidimetilsiloxano, en la que A tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 5,000 Dalton (por ejemplo, desde 1,000 a 3,000 Dalton, desde 2,000 a 5,000 Dalton, o desde 2,500 a 5,000 Dalton);

(ii) B es un segmento duro que incluye un trímero isocianurato o trímero de biuret;

15 (iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10.

(11)



en donde

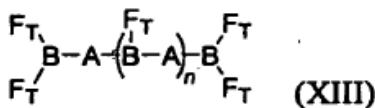
20 (i) A es un segmento blando seleccionado de polibutadieno hidrogenado (HLBH) diol (por ejemplo, HLBH diol), polibutadieno (LBHP) diol (por ejemplo, LBHP diol), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) diol (por ejemplo, HHTPI diol), y poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton (por ejemplo, desde 750 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,500 Dalton, o desde 1,000 a 3,500 Dalton);

(ii) B es un segmento duro formado a partir de un dímero de isocianato;

25 (iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10.

(12)



en donde

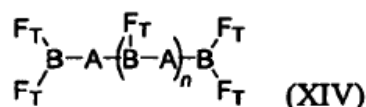
30 (i) A es un segmento blando seleccionado de polibutadieno hidrogenado (HLBH) diol (por ejemplo, HLBH diol), polibutadieno (LBHP) diol (por ejemplo, LBHP diol), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) diol (por ejemplo, HHTPI diol), y poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton (por ejemplo, desde 750 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,500 Dalton, o desde 1,000 a 3,500 Dalton);

(ii) B es un segmento duro que incluye un trímero isocianurato o trímero de biuret;

35 (iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10.

(13)



en donde

- 5 (i) A es un poliéster que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,500 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,000 Dalton);
- (ii) B es un segmento duro que incluye un trímero isocianurato o trímero de biuret;
- (iii) F_T es un grupo orgánico polifluorado; y
- (iv) n es un número entero desde 0 a 10.
- 10 En ciertas realizaciones, la macromolécula modificadora de la superficie de las fórmulas (I) y (II) incluye un segmento de oligo que es un segmento oligomérico ramificado o no ramificado de menos de 20 unidades de repetición (por ejemplo, desde 2 a 15 unidades, desde 2 a 10 unidades, desde 3 a 15 unidades, y desde 3 a 10 unidades). En otra realización, la macromolécula modificadora de la superficie de las fórmulas (I) y (II) incluyen un segmento de oligómero seleccionado de poliuretano, poliurea, poliamida, óxido de polialquileo, policarbonato,
- 15 poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, derivado de polivinilo, polipéptido, polisacárido, polisiloxano, poldimetilsiloxano, polietileno-butileno, poliisobutileno, polibutadieno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de tetrametileno, o segmentos de polietilenbutileno.
- En ciertas realizaciones, la macromolécula modificadora de la superficie de las fórmulas (IV) incluye un segmento duro formado a partir de un diisocianato seleccionado de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetil ciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4 diisocianato); m-tetrametilxileno diisocianato; y hexametileno diisocianato; y n es 1 o 2.
- 20 En ciertas realizaciones, la macromolécula modificadora de la superficie de las fórmulas (V) y (VI) incluye un segmento blando que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,500 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,000 Dalton) y/o el segmento blando incluye polibutadieno hidrogenado (HLBH), poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN), polibutadieno (LBHP), óxido de politetrametileno (PTMO), (propileno) óxido (PPO), dietilenglicol-orto-ftálico anhídrido de poliéster (PDP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI), poli (hexametileno carbonato), poli (2-butil-2-etil-1,3-propil carbonato), o poldimetilsiloxano terminado en hidroxilo (C22). En otras realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmulas (V) y (VI), el segmento duro se forma por reacción de un triisocianato con un diol incluyendo el segmento blando, en donde el
- 30 triisocianato se selecciona de trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI), o trímero de diisocianato de hexametileno (HDI).
- En algunas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (VII), B es un segmento duro formado a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetil ciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4 diisocianato); m-tetrametilxileno diisocianato; y hexametileno diisocianato;
- 35 y n es un número entero desde 1 a 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (VII) es VII-a. La macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (VII) se puede utilizar en un circuito extracorporal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado, tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de las superficies de fórmula (VII) se puede adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer un haz encapsulado antitrombogénico; y/o
- 40 adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri- acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.
- 45 En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (VIII), B es un segmento duro formado por reacción de un triisocianato con un diol de A (por ejemplo, el segmento de oligómero), en donde el triisocianato se selecciona de trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI), y diisocianato de hexametileno (HDI) trímero; y n es 0, 1, 2, ó 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (VIII) es VIII-a, VIII-b, VIII-c, u VIII-d. La macromolécula
- 50

- modificadora de la superficie de fórmula (VIII) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado, tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (VIII) se puede
- 5 adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer un haz encapsulado antitrombogénico; y/o adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénica cuando se pone en contacto con la sangre.
- 10 En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (IX), Oligo incluye poliol de poli (2,2 dimetil 1,3-propilcarbonato) (PCN) (por ejemplo, diol PCN); B es un segmento duro formado a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetil ciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4 diisocianato); m-tetrametilxileno diisocianato; y hexametileno diisocianato; y n es 1, 2, o 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (IX) es IX-a. La macromolécula
- 15 modificadora de la superficie de fórmula (IX) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado, tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (IX) se puede adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de
- 20 encapsulación para hacer un haz encapsulado antitrombogénico; y/o adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.
- En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (X), A incluye poliol de poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN) (por ejemplo, diol PCN) o poliol de poli (hexametileno carbonato) (PHCN); B es un segmento duro formado por reacción de un triisocianato con un diol de A (por ejemplo, el segmento de oligómero), en donde el triisocianato se selecciona de trimero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI),
- 25 trimero de diisocianato de isoforona (IPDI), y trimero de diisocianato de hexametileno (HDI); y n es 0, 1, 2, ó 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (X) es X-a o X-b. La macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (X) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado, tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (X) se puede
- 30 adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer un haz encapsulado antitrombogénico; y/o adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.
- 35 En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XI), A incluye óxido de polipropileno y polidimetilsiloxano; B es un segmento duro formado por reacción de un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona de trimero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trimero de diisocianato de isoforona (IPDI), y trimero de diisocianato de hexametileno (HDI); y n es 0, 1, 2, ó 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XI) es XI-a o XI-b. La macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XI) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la
- 40 sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado de tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XI) se puede adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer un haz encapsulado antitrombogénico; y/o adicionado al polímero base de una membrana
- 45 de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno, o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.
- 50 En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XII), A incluye polibutadieno diol hidrogenado; B es un segmento duro formado a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetil ciclohexilisocianato; 4,4'-metileno-bis (ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno-bis (fenil) isocianato; diisocianato de tolueno-2,4); diisocianato de m-tetrametilxileno; y diisocianato de hexametileno; y n es 1, 2, ó 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XII) es XII-a o XII-b. La macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XII) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado de tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XII) se puede adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer
- 60

un haz encapsulado antitrombogénico; y/o adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.

5 En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIII), A se selecciona entre polibutadieno hidrogenado diol (HLBH) (por ejemplo, HLBH diol), y poliisopreno hidrogenado (HHTPI) diol (por ejemplo, HHTPI diol); B es un segmento duro formado por reacción de un triisocianato con un diol de A (por ejemplo, el segmento de oligómero), en donde el triisocianato se selecciona de trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI); y n es 0, 1, 2 o 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIII) es XIII-a, XIII-b, XIII-c, o XIII-d. La macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIII) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado de tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIII) se puede adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer un haz encapsulado; y/o adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.

En ciertas realizaciones de la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIV), A se selecciona de poli (dietilenglicol) adipato, poliéster de neopentilglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol-orto ftálico anhídrido, y poliéster de 1,6-hexanodiol-orto ftálico anhídrido; B es un segmento duro formado por reacción de un triisocianato con un diol de A (por ejemplo, el segmento de poliéster), en donde el triisocianato se selecciona de trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI); y n es 0, 1, 2 o 3. En una realización particular, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIV) es XIV-a o XIV-b. La macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIV) se puede utilizar en un circuito extracorporeal de la sangre de la invención, o un componente del mismo, tal como una membrana de fibra hueca, haz encapsulado de tubo para la sangre, o filtro de diálisis, y en conjunción con cualquiera de los métodos, sistemas y kits de la invención descritos en este documento. Por ejemplo, la macromolécula modificadora de la superficie de fórmula (XIV) se puede adicionar al cloruro de polivinilo para hacer un tubo para la sangre antitrombogénico; adicionado a un material de encapsulación para hacer un haz en haz encapsulado; y/o adicionado al polímero base de una membrana de fibra hueca (por ejemplo, una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o tri-acetato de celulosa, una poliimida, un poli (metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno o un polietileno) para formar una membrana de fibra hueca que es antitrombogénico cuando se pone en contacto con la sangre.

Para cualquiera de las macromoléculas modificadoras de la superficie de la invención formadas a partir de un dímero de isocianato, los dímeros de isocianato se pueden seleccionar de 3-isocianatometileno, 3,5,5-trimetil ciclohexilisocianato; 4,4'-metileno-bis (ciclohexil isocianato) (HMDI); 2,2', 2,4', y 4,4'-metileno-bis (fenil) isocianato (MDI); tolueno-2,4 diisocianato; isocianato alifático aromático, tal 1,2-, 1,3-, y 1,4-xileno diisocianato; diisocianato de meta-tetrametilxileno (m-TMXDI); diisocianato de para-tetrametilxileno (p-TMXDI); diisocianato de hexametileno (HDI); diisocianato de etileno; propileno-1,2-diisocianato; diisocianato de tetrametileno; tetrametileno-1,4-diisocianato; octametileno diisocianato; decametileno diisocianato; 2,2,4-trimetilhexametileno diisocianato; 2,4,4-trimetilhexametileno diisocianato; dodecano-1,12-diisocianato; dicitclohexilmetano diisocianato; ciclobutano-1,3-diisocianato; ciclohexano-1,2-diisocianato; ciclohexano-1,3-diisocianato; ciclohexano-1,4-diisocianato; metil-ciclohexileno diisocianato (HTDI); 2,4-metilciclohexano diisocianato; 2,6-metilciclohexano diisocianato; 4,4'-dicitclohexil diisocianato; 2,4'- dicitclohexil diisocianato; 1,3,5-ciclohexano triisocianato; isocianatometilciclohexano isocianato; 1-isocianato-3,3,5-trimetil-5-isocianatometilciclohexano; isocianatoetilciclohexano isocianato; bis(isocianatometil)-ciclohexano diisocianato; 4,4'-bis(isocianatometil) dicitclohexano; 2,4'-bis(isocianatometil)dicitclohexano; diisocianato de isoforona (IPDI); 2,4-hexahidrotolueno diisocianato; 2,6-hexahidrotolueno diisocianato; 3,3'-dimetil-4,4'-bifenileno diisocianato (TODI); MDI polimérico; 4,4'-difenilmetano diisocianato líquido modificado con carbodiimida; diisocianato de parafenileno (PPDI); diisocianato de meta-fenileno (PMDI); trifenil metano-4,4', y trifenil metano-4,4"-triisocianato; naftileno-1,5-diisocianato; 2,4', 4,4'-, y 2,2-bifenil diisocianato; polifenil polimetileno poliisocianato (PMDI); mezclas de MDI y PMDI; mezclas de PMDI y TDI; urediona dimerizada de cualquier isocianato se describe en este documento, tales como urediona de diisocianato de tolueno, urediona de diisocianato de hexametileno, y mezclas de los mismos; y mezclas isoméricas y sustituidas de los mismos.

Para cualquiera de las macromoléculas modificadoras de la superficie de la invención formadas a partir de un trímero de isocianato, el trímero de isocianato se puede seleccionar de trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI), trímero de diisocianato de hexametileno (HDI); triisocianato de 2,2,4-trimetil-1,6-diisocianato de hexano (TMDI); un isocianurato trimerizado de cualquiera de los isocianatos descritos en este documento, tales como isocianurato de diisocianato de tolueno, trímero de diisocianato

de difenilmetano, trímero de diisocianato de tetrametilxileno, y mezclas de los mismos; un biuret trimerizado de cualquiera de los isocianatos descritos en este documento; isocianatos modificados derivados de los diisocianatos anteriores; y mezclas isoméricas y sustituidas de los mismos.

5 En cualquiera de las fórmulas (I)-(XIV), la macromolécula modificadora de la superficie anterior incluye el grupo F_T que es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da. Por ejemplo, F_T se puede seleccionar del grupo que consiste de radicales de la fórmula general $CF_3(CF_2)_rCH_2CH_2-$ en donde r es 2-20, y $CF_3(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x$ en donde x es 1-10 y s es 1-20. Alternativamente, F_T se puede seleccionar del grupo que consiste en radicales de la fórmula general $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_rCH_2CH_2-$ y $CH_mF_{(3-m)}(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_\chi-$, en donde m es 0, 1, 2, o 3; χ es un número entero entre 1-10; r es un número entero entre 2-20; y s es un número entero entre 1-20.

10 En ciertas realizaciones, F_T se selecciona de 1H,1H,2H,2H perfluoro-1-decanol; 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-octanol; 1H,1H,5H-perfluoro-1-pentanol; y 1H,1H, perfluoro-1-butanol, y mezclas de los mismos. En incluso otras realizaciones, F_T se selecciona de $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2O-$, $(CF_3)(CF_2)_7CH_2CH_2O-$, $(CF_3)(CF_2)_5CH_2CH_2O-$, $CHF_2(CF_2)_3CH_2O-$, y $(CF_3)(CF_2)_2CH_2O-$.

15 En otra realización, la macromolécula modificadora de la superficie anterior tiene un peso molecular teórico entre menos de 10,000 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 10,000 Dalton, desde 500 a 9,000 Dalton, desde 500 a 5,000 Dalton, desde 1,000 a 10,000 Dalton, desde 1,000 a 6,000 Dalton, o desde 1,500 a 8,000 Dalton).

20 En incluso otra realización, la macromolécula modificadora de la superficie anterior incluye desde 5% a 40% (p/p) del segmento duro (por ejemplo, desde 5% a 35% (p/p), desde 5% a 30% (p/p), y desde 10% a 40% (p/p)), desde 20% a 90% (p/p) del segmento blando (por ejemplo, desde 20% a 80% (p/p), desde 30% a 90% (p/p), y desde 40% a 90% (p/p)), y desde 5% a 50% (p/p) del grupo orgánico polifluorado (por ejemplo, desde 5% a 40% (p/p), desde 5% a 30% (p/p), y desde 10% a 40% (p/p)).

En una realización, la macromolécula modificadora de la superficie anterior tiene una proporción del segmento duro con el segmento blando de 0.15 a 2.0 (por ejemplo, desde 0.15 a 1.8, desde 0.15 a 1.5, y desde 0.2 a 2.0).

25 Como se utiliza en este documento, el término "antitrombogénico" se refiere a un circuito extracorporeal de la sangre, o componente del mismo (por ejemplo, una membrana de fibra hueca, tubo para la sangre, filtro de diálisis, y/o un haz encapsulado de membranas de fibra hueca) para el que la velocidad a la que la trombosis se produce tras la exposición de la sangre completa se reduce en comparación con un circuito extracorporeal de la sangre de otro modo idéntico, o componente del mismo, que se diferencia sólo por la ausencia de una macromolécula modificadora de la superficie a prueba en las mismas condiciones de contacto con la sangre. Una velocidad reducida de trombosis se puede determinar para cualquiera de los ensayos y métodos descritos en este documento. Por ejemplo, la antitrombogenicidad se puede determinar por la radiomarcación de componentes de la sangre y la medición de la formación de trombos utilizando, por ejemplo, un recuento- γ para evaluar la cantidad de la trombosis que se produce en una superficie. Para los circuitos extracorporales de la sangre, o componentes de los mismos, de la invención, una disminución media en la trombosis basada en el recuento- γ puede ser 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, o 10%

30 de la media de trombosis como se determina por el recuento- γ de una membrana de fibra hueca de referencia que carece de la macromolécula modificadora de la superficie). Alternativamente, la antitrombogenicidad en un filtro o membrana de fibra hueca se puede determinar por una presión de funcionamiento reducida (por ejemplo, una disminución media en la presión de funcionamiento en el encabezado de una membrana de fibra hueca se reduce en al menos 10%, 20%, 30%, 40 %, 50%, o 60% en comparación con la presión media en la cabecera de un filtro de referencia o la membrana de fibra hueca que carecen de la macromolécula modificadora de la superficie).

35

40

Por "polímero base" se entiende un polímero que tiene un peso molecular teórico de más de 50,000 Dalton (por ejemplo, mayor que 50,000, 75,000, 100,000, 150,000, 200,000 Dalton).

45 Como se utiliza en este documento, "C" se refiere a un grupo de terminación de cadena. Los grupos de terminación de cadena de ejemplo incluyen grupos monofuncionales que contienen una función amina, alcohol o ácido carboxílico.

Por "filtro de diálisis" se entiende un filtro configurado para su uso en una máquina de diálisis que puede ser utilizada por los pacientes que sufren de insuficiencia renal.

50 Por "segmento duro" se entiende una parte de la macromolécula modificadora de la superficie o una parte de un segmento de oligo, donde la parte incluye un grupo uretano -NH-C(O)O- (por ejemplo, un grupo uretano formado por reacción de un isocianato con un grupo hidroxilo de un diol segmento blando o un grupo hidroxilo de un grupo orgánico polifluorado).

55 Como se utiliza en este documento, el término "aumento de la vida útil funcional" se refiere a un aumento medio en la vida útil funcional para un circuito extracorporeal de la sangre, o componente del mismo, de la invención en comparación con la vida útil media de un circuito extracorporeal de la sangre, o componente del mismo, utilizado en las mismas condiciones y que sólo difieren por la ausencia de la macromolécula modificadora de la superficie, donde

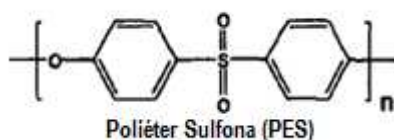
la vida útil está determinada por la longitud de tiempo del circuito extracorporeal, o un componente del mismo, puede ser utilizado sin tener que limpiar los depósitos de trombos del circuito extracorporeal, o un componente del mismo (por ejemplo, la vida útil sin un enjuague de solución salina, o un enjuague con un anticoagulante). El aumento de la vida útil funcional media para un circuito extracorporeal de la sangre, o componente del mismo, de la invención puede ser de al menos 110%, 125%, 150%, 200%, 250%, 300%, o 400% más larga que la vida útil del circuito extracorporeal de la sangre de referencia, o componente del mismo, que carecen de la macromolécula modificadora de la superficie.

Por "menos de una dosis estándar de anticoagulante" se entiende una reducción en el anticoagulante que se administra a un sujeto durante la hemodiálisis cuando utiliza los filtros de diálisis de la invención en comparación con la cantidad utilizada para un filtro de diálisis que se diferencia sólo por la ausencia de una macromolécula modificadora de la superficie. Una dosis estándar se identifica generalmente por cada institución en un procedimiento operativo estándar para un entorno clínico, tal como por el uso de un circuito extracorporeal de la sangre, y componentes del mismo. La dosis estándar de anticoagulante se refiere a una dosis o un intervalo de dosis determinado por referencia a un procedimiento operativo estándar de una institución, y una dosis reducida se determina en comparación con la dosis estándar. La reducción de la dosis de anticoagulante puede ser 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, o 10% de la dosis estándar de anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato).

Como se utiliza en este documento, "EnlaceB" se refiere a un segmento de acoplamiento capaz de unir covalentemente dos unidades estructurales oligo y un grupo activo de superficie. Por lo general, las moléculas EnlaceB tienen pesos moleculares que varían desde 40 a 700. Preferiblemente las moléculas EnlaceB se seleccionan del grupo de diaminas funcionalizadas, diisocianatos, ácidos disulfónicos, ácidos dicarboxílicos, cloruros de diácido y dialdehídos, en donde el componente funcionalizado tiene la química funcional secundaria que se accede para la unión química de un grupo activo de superficie. Dichos grupos secundarios incluyen, por ejemplo, ésteres, sales de ácidos carboxílicos, sales de ácido sulfónico, sales de ácido fosfónico, tioles, vinilos y aminas secundarias. Los hidroxilos terminales, aminas o ácidos carboxílicos en los intermedios oligo pueden reaccionar con diaminas para formar oligo-amidas; reaccionar con diisocianatos para formar oligo-uretanos, oligo-ureas, oligo-amidas; reaccionar con ácidos disulfónicos para formar oligo-sulfonatos, oligosulfonamidas; reaccionar con ácidos dicarboxílicos para formar oligo-ésteres, oligo-amidas; reaccionar con cloruros de diácido para formar oligoésteres, oligo-amidas; y reaccionar con dialdehídos para formar oligo-acetal, oligo-iminas.

Por "oligo" se entiende una longitud relativamente corta de una unidad de repetición o unidades, generalmente menos de aproximadamente 50 unidades monoméricas y el peso molecular teórico inferior a 10,000 Dalton, pero preferiblemente <7,000 Dalton y, en algunos ejemplos, <5,000 Dalton. En ciertas realizaciones, oligo se selecciona del grupo que consiste en poliuretano, poliurea, poliamida, óxido de polialquileno, policarbonato, poliéster, polilactona, polisilicona, polietersulfona, poliolefina, polivinilo, polipéptido, polisacárido, y éter y segmentos unidos de amina de los mismos.

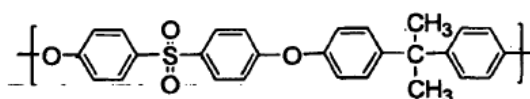
Por "polietersulfona" se entiende un polímero de la fórmula:



Este polímero está comercialmente disponible bajo el nombre comercial de Radel™ de Amoco Corp.

Por "componente polimérico" se entiende cualquier componente dentro de un circuito extracorporeal de la sangre, en donde el componente incluye un polímero base, como se describe en este documento. Por ejemplo, los componentes poliméricos incluyen una membrana de fibra hueca, un haz encapsulado de membranas de fibra hueca, un filtro de diálisis, un dispositivo de oxigenación y un tubo para la sangre.

Por "poli(oxi-1,4-fenileno sulfonil-1,4-fenileno-1,4-fenilenoisopropilideno-1,4-fenileno)" se entiende un polímero de la fórmula:



Este polímero está comercialmente disponible bajo el nombre comercial Udel™ P-3500 de Solvay Advanced Polymers. Para su uso en las membranas de fibras huecas de la invención, puede ser preferible un tamaño particular para este polímero (es decir, en el intervalo de 30-90 kDa; 45-80 kDa, o 60-80 kDa.).

Como se utiliza en este documento, el término "polisulfona" se refiere a una clase de polímeros que incluye como una subunidad de repetición de la unidad estructural arilo-SO₂-arilo. Las polisulfonas incluyen, sin limitación, polietersulfonas y poli(oxi-1,4-fenileno sulfonil-1,4-fenilenoxi-1,4-fenilenoisopropilideno-1,4-fenileno).

5 Por "vida útil prolongada" se entiende un filtro de diálisis para que la velocidad a la que el filtro se obstruye durante un procedimiento de hemodiálisis (por ejemplo, a continuación, que requiere una solución salina para desatascar el filtro), se reduce en comparación con un filtro de diálisis que sólo difiere por la ausencia de una macromolécula modificadora de la superficie se usa en las mismas condiciones. La vida útil prolongada para un filtro de diálisis puede ser de al menos 110%, 125%, 150%, 200%, 250%, 300%, o 400% más larga que la vida útil del filtro de diálisis de referencia que carece de la macromolécula modificadora de la superficie.

10 Como se utiliza en este documento, el término "reducción de la deposición de trombos" se refiere a una disminución media del recuento- γ tras un periodo de uso (por ejemplo, 60, 90, 120, 360, o 720 minutos), para un circuito extracorporeal de la sangre o de sus componentes, de la invención en comparación con el promedio del recuento- γ observado para un circuito extracorporeal de la sangre utilizado en las mismas condiciones y que sólo difieren por la ausencia de macromolécula modificadora de la superficie. El recuento- γ se obtiene incorporando macromolécula
15 modificadora de la superficie en el circuito extracorporeal de la sangre para proporcionar una interfase antitrombogénica entre la membrana y el flujo de sangre que pasa a través de la membrana, donde se mide el recuento- γ en cualquier superficie tratada del circuito y se mide bajo condiciones en las que la cantidad de anticoagulante incluido en la sangre es insuficiente para prevenir la formación de trombos en ausencia de macromolécula modificadora de la superficie. Un recuento- γ se puede determinar por cualquiera de los ensayos y
20 métodos descritos en este documento. Por ejemplo, el recuento- γ se puede determinar fluyendo sangre o plasma que contiene plaquetas radiomarcadas (u otros componentes de la sangre, tales como glóbulos rojos) en un circuito extracorporeal de la sangre y midiendo la radiación del radiomarcador dentro del circuito extracorporeal de la sangre. Estos ensayos y métodos pueden realizarse varias veces para obtener un recuento- γ medio o una disminución media en el recuento- γ . La deposición de trombos para un circuito extracorporeal de la sangre, o componente del mismo, de la invención puede reducirse en un 10%, 20%, 30, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95% % en comparación con la deposición de trombos promedio del circuito extracorporeal de la sangre, o componentes del mismo, que carecen de la macromolécula modificadora de la superficie.

Por "presión de trabajo reducida" se entiende una disminución media de la presión de funcionamiento después de un período de uso (por ejemplo, 2 hrs, 4 hrs, 8 hrs, 12 hrs, o 16 hrs), para una membrana de fibra hueca, o filtros o
30 haces encapsulados del mismo, de la invención en comparación con la presión media observada para una membrana de fibra hueca utilizada en las mismas condiciones y que difiere solamente por la ausencia de macromoléculas modificadoras de superficie. La presión de funcionamiento reducida se obtiene incorporando macromoléculas modificadoras de superficie en la membrana de fibra hueca para proporcionar una interfaz antitrombogénica entre la membrana y el flujo de sangre que pasa a través de la membrana, donde se mide la
35 presión en la cabecera de la membrana. Para una serie de membranas de fibras huecas que tienen una resina de encapsulación en un extremo del conjunto, se puede obtener una presión de funcionamiento reducida utilizando una macromolécula modificadora de la superficie para proporcionar una interfaz antitrombogénica entre la membrana y/o la resina de encapsulación y el flujo de sangre pasando a través del haz encapsulado. La presión de funcionamiento se puede determinar mediante cualquiera de los ensayos y métodos descritos en este documento. Por ejemplo, la
40 presión de funcionamiento se puede determinar fluyendo sangre en una membrana de fibra hueca y midiendo el cambio de presión dentro de la membrana de fibra hueca durante un periodo de tiempo. Estos ensayos y métodos pueden realizarse varias veces para obtener una presión de funcionamiento media o una disminución media de la presión de funcionamiento. La presión de funcionamiento reducida para una membrana de fibra hueca (o filtros o haces encapsulados de los mismos) de la invención puede ser inferior al 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% o
45 80% después de 2, 4, 8, 12 ó 16 horas de uso en comparación con la presión media observada para una membrana de fibra hueca de referencia, un filtro o un haz encapsulado que carece de la macromolécula modificadora de la superficie.

Como se utiliza en este documento, los términos "reduce eventos adversos" y "eventos adversos experimentados por un sujeto" se refieren a un número o extensión de eventos adversos experimentados por un sujeto conectado a un circuito extracorporeal de la sangre o componente de la invención, donde tales eventos adversos se reducen o
50 disminuyen durante o después de un período de uso, en comparación con un circuito extracorporeal de la sangre, o componente, utilizado en las mismas condiciones y que sólo difiere por la ausencia de macromolécula modificadora de la superficie. El número o extensión de eventos adversos se puede determinar por cualquier método útil, incluyendo el uso de modelos animales (véase Livigni et al., *Critical Care* 10:R151 (2006), Walker et al., *Artificial Organs* 8: 329-333 (1984), Cheung, *Blood Purification* 5: 155-161 (1987), Kamler et al., *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 49: 157-161 (2001); y Kamler et al., *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 11: 973-980 (1997)). Los eventos adversos incluyen sangrado (por ejemplo, medido por el tiempo de coagulación activado), hemólisis, recuento reducido de células sanguíneas, inestabilidad hemodinámica grave, embolia, tromboembolismo, un evento relacionado con trombos y cualquier otro evento que requiera que el sujeto tome un agente estimulador de
60 eritropoyesis (Por ejemplo, eritropoyetina y/o hierro intravenoso). La presencia de uno o más eventos adversos

puede ser indicativo de la presencia de trombos o la activación de complementos sanguíneos en la cascada de coagulación.

5 Por "segmento blando" se entiende una parte de la macromolécula modificadora de la superficie o una parte de un segmento oligo, donde la parte incluye un grupo éter, un grupo éster (por ejemplo, un poliéster), un grupo alquilo, un grupo carbonato, un siloxano, o una mezcla de los mismos. Por ejemplo, el segmento blando puede tener un peso molecular teórico o un peso molecular medio de 500 a 3,000 Dalton (por ejemplo, desde 500 a 2,000 Dalton, desde 1,000 a 2,000 Dalton, o desde 1,000 a 3,0.00 Dalton).

10 Como se utiliza en este documento, "macromolécula modificadora de la superficie" se refiere a las macromoléculas que contienen grupos polifluororganos y se describen en este documento mediante las fórmulas (I)-(XIV) y en la Patente de los Estados Unidos No. 6,127,507; en la Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 20080228253; y en Serie Provisional de los Estados Unidos No. No. 61/092,667, presentado el 28 de agosto de 2008, cada uno de los cuales se incorpora en este documento como referencia. Las macromoléculas modificadoras de superficie se pueden preparar como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 6,127,507; la
15 Publicación de la Patente de los Estados Unidos No. 20080228253; y Publicación PCT No. WO/2010/025398, presentado el 28 de agosto de 2009. En resumen, las macromoléculas modificadoras de superficie, tales como XI-a y Xa, se pueden sintetizar a partir de un poliisocianato (por ejemplo, Desmodur N3200 o Desmodur Z4470) que se hace reaccionar gota a gota con un alcohol fluoroalquilo en un solvente orgánico (por ejemplo, THF anhidro o DMAC) en presencia de un catalizador a 25°C durante 2 horas. Después de la adición del alcohol fluorado, se continúa la agitación durante 1 hora a 50°C y durante 1 hora más a 70°C. Estas etapas conducen a la formación de un intermedio parcialmente fluorado que luego se acopla con un segmento blando de polioli (por ejemplo, polidimetilsiloxano diol o poli (2,2 dimetil-1-3-propil carbonato) diol) a 70°C durante un período de 14 horas para proporcionar la macromolécula modificadora de la superficie. Debido a que las reacciones son sensibles a la humedad, por lo general se llevan a cabo bajo una atmósfera de N₂ inerte y bajo condiciones anhidras. El producto de reacción se precipita en una mezcla de MeOH al 1%/agua y después se lava varias veces con agua, y la
20 macromolécula modificadora de la superficie se seca antes de su uso. El segmento blando de la macromolécula modificadora de la superficie puede funcionar como un anclaje para la macromolécula modificadora de la superficie dentro del sustrato polimérico base al mezclarse. Los grupos activos de superficie que son responsables, en parte, de llevar la macromolécula modificadora de la superficie a la superficie de la mezcla, en la que los grupos activos de superficie están expuestos en la superficie. La migración de las macromoléculas modificadoras de superficie a la
25 superficie es un proceso dinámico y depende del entorno superficial. El proceso de migración es impulsado por la tendencia a establecer una baja energía superficial en la superficie de la mezcla. Cuando se logra el equilibrio entre el anclaje y la migración superficial, la macromolécula modificadora de la superficie permanece estable en la superficie del polímero, al tiempo que altera las propiedades superficiales.

35 Esta invención presenta circuitos de sangre que pueden ser útiles para reducir la adhesión de plaquetas, reducir la oclusión, reducir la necesidad de heparina y/u otros anticoagulantes, reducir los costes asociados con ciertos procedimientos médicos, tales como diálisis, prolongar la vida útil del circuito de sangre, mejorar la seguridad de los pacientes y reducir los residuos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de los dibujos, la descripción detallada y las reivindicaciones.

40 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un esquema de un circuito extracorporal de la sangre de ejemplo.

La figura 2 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie VII-a de la invención.

La figura 3 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie VIII-a de la invención.

La Figura 4 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie VIII-b de la invención.

45 La figura 5 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie VIII-c de la invención.

La figura 6 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie VIII-d de la invención.

La figura 7 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie IX-a de la invención.

La figura 8 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie X-a de la invención.

La figura 9 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie X-b de la invención.

50 La figura 10 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XI-a de la invención.

- La figura 11 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XI-b de la invención.
- La figura 12 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XII-a de la invención.
- La figura 13 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XII-b de la invención.
- La figura 14 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XIII-b de la invención.
- 5 La figura 15 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XIII-b de la invención.
- La figura 16 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XIII-c de la invención.
- La figura 17 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XIII-d de la invención.
- La figura 18 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XIV-a de la invención.
- La figura 19 es una ilustración que representa la macromolécula modificadora de la superficie XIV-b de la invención.
- 10 Las figuras 20A y 20B muestran una fibra hueca de ejemplo y un haz de fibras de ejemplo. La figura 20A es una micrografía electrónica de barrido de una sola fibra hueca que representa la superficie exterior, la superficie interna y el espesor de la fibra.
- La figura 20B es una ilustración de un haz de fibras huecas dispuestas en la parte de cabecera del cartucho dializador con el área de encapsulado (áreas indicadas por la flecha denominada "Área encapsulada no tratada" en el lumen interior del cartucho del dializador, incluyendo la línea punteada gruesa dentro del lumen interior del cartucho del dializador y las áreas marcadas con una X) expuesta.
- 15 La figura 21 es una fotografía de una configuración de ejemplo para el análisis de un circuito de sangre in vitro y la lectura de la sonda gamma.
- La figura 22 es una fotografía de hemofiltros después de un procedimiento de un circuito de sangre.
- 20 La figura 23 es un gráfico que muestra la presión media de la cabecera (ΔPr) y los perfiles de recuento- γ de control frente a VII-a y XI-a (n = 6).
- Las figuras 24A y 24B son fotografías de hemofiltros del experimento 4 en el ejemplo 5, como se describe en este documento. La figura 24A muestra los trombos formados en la entrada de los hemofiltros. La figura 24B muestra los trombos formados en la salida de los hemofiltros.
- 25 Las figuras 25A-25C son fotografías del experimento 4 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento, que muestran una coagulación extensa. La figura 25A muestra los trombos formados en la entrada del hemofiltro de control (sin modificación de superficie). La figura 25B muestra trombos formados en la salida del hemofiltro de control (sin modificación de superficie). La figura 25C muestra el residuo en el tamiz después de drenar la sangre.
- 30 Las figuras 26A-26D son fotografías de hemofiltros del Experimento 5 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento. La figura 26A muestra los trombos formados en la entrada de los hemofiltros. La Figura 26B muestra los trombos formados en la salida de los hemofiltros.
- Un hemofiltro de control mostró una oclusión completa, donde se proporcionan primeros planos para la entrada (figura 26C) y salida (figura 26D) para el control.
- 35 La figura 27 muestra fotografías de la entrada de hemofiltros del experimento 1-6 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento. Se muestran fotografías para el control (C, fila superior), VII-a (fila media) y XI-a (fila inferior).
- Las figuras 28A y 28B son fotografías de hemofiltros del Experimento 1 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento. La figura 28A muestra los trombos formados en la entrada de los hemofiltros. La figura 28B muestra los trombos formados en la salida de los hemofiltros.
- 40 Las figuras 29A y 29B son fotografías de hemofiltros del Experimento 2 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento. La figura 29A muestra los trombos formados en la entrada de los hemofiltros. La figura 29B muestra los trombos formados en la salida de los hemofiltros.
- Las figuras 30A y 30B son fotografías de hemofiltros del Experimento 3 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento. La figura 30A muestra los trombos formados en la entrada de los hemofiltros. La figura 30B muestra los trombos formados en la salida de los hemofiltros.

Las figuras 31A y 31B son fotografías de hemofiltros del Experimento 6 en el Ejemplo 5, como se describe en este documento. La figura 31A muestra los trombos formados en la entrada de los hemofiltros. La figura 31B muestra los trombos formados en la salida de los hemofiltros.

Descripción detallada

5 Las composiciones de la invención presentan circuitos extracorporales de la sangre antitrombogénicos y sus componentes (membranas de fibras huecas, materiales de encapsulado, tubo para la sangre, etc.) que incluyen un polímero base sintético mezclado con una macromolécula modificadora de la superficie de 0.005% a 10% (p/p). Los componentes del circuito extracorporal de la sangre de la invención se pueden usar en terapias tales como hemodiálisis, hemofiltración, hemoconcentración, hemodiafiltración y oxigenación, para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos, condiciones tóxicas, insuficiencia cardíaca o angustia cardíaca. También pueden usarse para separación de proteínas, filtración de plasma y separación de sangre.

10 La selección de la combinación de una macromolécula modificadora de la superficie particular (SMM) y un polímero base particular se puede determinar mediante los métodos y protocolos descritos en este documento. En primer lugar, el tipo y la cantidad de SMM a añadir al polímero base se determina en parte por si la mezcla forma una sola fase estable, donde el SMM es soluble en el polímero base (por ejemplo, separación de la mezcla para formar dos o más fases indicaría una solución inestable). A continuación, se puede probar la compatibilidad de la mezcla mediante diversos métodos analíticos conocidos. La superficie de la mezcla como una película o como una fibra se puede analizar por cualquier método espectroscópico útil, tal como espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) con un análisis elemental (EA). Los datos de XPS podrían indicar el grado de modificación de la superficie mediante la migración de SMM y los datos de EA pueden indicar el grado de modificación del material a granel. A continuación, se pueden ensayar mezclas estables para determinar la trombogénicidad de la superficie bajo diversas condiciones.

Circuitos extracorporales de la sangre

25 La invención se refiere a composiciones para reducir la activación de componentes de la sangre en contacto con cualquiera de las partes de un circuito extracorporal de la sangre (por ejemplo, el tubo para la sangre, la membrana de fibra hueca, la superficie encapsulada o los extremos del filtro dentro del tubo para la sangre) mediante la inclusión de una macromolécula modificadora de la superficie en una o más de las partes de un circuito extracorporal de la sangre. La máquina de hemodiálisis bombea el dializado, así como la sangre del paciente a través de un dializador. La sangre y el dializado están separados uno del otro por una membrana de fibra hueca semipermeable, pasando la sangre a través del circuito extracorporal de la sangre de una máquina de hemodiálisis y el dializado que pasa a través del circuito de dializado de una máquina de hemodiálisis. Cualquiera o más de las superficies que entran en contacto con la sangre en el circuito extracorporal de la sangre de una máquina de diálisis pueden tratarse con una macromolécula modificadora de la superficie como se describe en este documento para producir una superficie antitrombogénica. El dispositivo separador médico de la invención puede ser un riñón artificial del tipo de fibra hueca, o un dispositivo relacionado, tal como un hemofiltro, un oxigenador de la sangre u otro separador de impurezas de un cuerpo.

35 Los dispositivos incluyen una cámara de dializado y un par de cámaras de goteo separadas unidas a cada extremo de la cámara de dializado. Cada cámara de goteo termina en un puerto que conduce a tubo para la sangre, que finalmente salen y entran en un sujeto sometido a hemodiálisis. La cámara de dializado está provista de puertos de dializado de entrada y salida convencionales y rodea un haz de fibras semipermeables huecas que se extienden axialmente.

40 El haz de fibras contiene miles (por ejemplo, 3,000 a 30,000) de fibras individuales que pueden formarse a partir de celulosa (por ejemplo, preparadas por desacetilación de acetato de celulosa como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3,546,209), acetato de celulosa, éster de celulosa, poliésteres, poliamidas, polisulfona o cualquier otra membrana de fibra hueca conocida en la técnica. Por lo general, las fibras son finas y de tamaño capilar que por lo general varía de aproximadamente 150 a aproximadamente 300 micrómetros de diámetro interno con un espesor de pared en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 micras.

Haciendo referencia a la figura 1, un circuito 100 extracorporal de la sangre típico incluye un tubo a través del cual fluye la sangre y componentes para filtrar y realizar la diálisis sobre la sangre.

50 La sangre fluye desde un paciente 105 a través del tubo 110 arterial. La sangre gotea en una cámara 115 de goteo donde un tubo de conexión de la cámara 115 de goteo se une a un sensor 125 en una máquina de hemodiálisis que determina la presión de la sangre en el lado arterial del circuito extracorporal de la sangre. Una bomba 120 obliga a la sangre a continuar a lo largo de la trayectoria a través del circuito extracorporal de la sangre. Un dializador 130 separa los productos de desecho de la sangre.

55 Después de pasar a través del dializador 130, la sangre fluye a través del tubo 140 venoso hacia una segunda cámara 150 de goteo. La cámara 150 de goteo puede funcionar como una trampa de aire. Los gases libres en la

sangre pueden ser capaces de escapar a la cámara 150 de goteo antes de que la sangre continúe hasta el paciente. Un sensor 170 está en comunicación con el aire en la cámara de goteo a través del tubo 165. El sensor 170 puede determinar la presión en el lado venoso del circuito extracorporeal de la sangre.

5 La heparina 160 puede añadirse a la sangre en la cámara 115 de goteo. Cuando la sangre se expone al oxígeno, la sangre comienza a coagular. La cámara 150 de goteo puede incluir un filtro para impedir que los coágulos salgan de la cámara 150 de goteo y que entren en el paciente 105. La sangre continúa desde la cámara de goteo a través del tubo 180 venoso y a través de un detector 175 de burbujas antes de volver al paciente 105.

10 Cualquiera de los componentes de contacto con la sangre del circuito extracorporeal de la sangre puede ser modificado con una macromolécula modificadora de la superficie como se describe en este documento para producir una superficie antitrombogénica. El circuito extracorporeal de la sangre puede ser útil para la hemodiálisis, como se ha explicado anteriormente, y también puede aplicarse para otras terapias que implican hemoconcentración, oxigenación, separación de proteínas, filtración de plasma y separación de sangre.

Macromolécula modificadora de la superficie

15 **Ejemplos** de VII-a a XI-b se muestran en las figuras 2-19. Para todas las SMM, el número de segmentos blandos puede ser cualquier número entero o número no entero para proporcionar el peso teórico aproximado de la molécula del segmento blando. Para compuestos de fórmulas (XII) y (XIII), el número de restos alquilo hidrogenados puede ser cualquier número entero o no entero para proporcionar el peso teórico aproximado de la molécula del segmento blando. Ejemplos de XII-a, XII-b, XIII-a, XIII-b y XIII-c incluyen SMM, donde $x = 0.225$, $y = 0.65$ y $z = 0.125$.

20 La Tabla 1 muestra la distribución SMM de segmentos duros, segmentos blandos y grupos terminales fluorados (grupos terminales F). La Tabla 1 también muestra la proporción del segmento duro con el segmento blando, que oscila entre 0.16 y 1.49.

Tabla 1

SMM	MW Teo	%Seg suave (diol)	%Seg duro (Isocianato)	% grupos extremos F	Proporción:seg suave/duro
VII-a	2016	47.21	16.68	36.11	0.35
VIII-a	3814	25.78	30.59	43.63	1.19
VIII-b	3545	27.73	31.18	41.09	1.12
VIII-c	3870	25.64	37.01	37.35	1.44
VIII-d	4800	39.59	30.07	30.34	0.76
IX-a	3515	56.89	22.39	20.72	0.39
X-a	4075	23.74	35.42	40.84	1.49
X-b	4861	40.35	29.69	29.96	0.74
XI-a	5562	53.94	19.87	26.19	0.37
XI-b	5900	50.85	24.46	24.69	0.48
XII-a	3785	64.60	13.90	22.00	0.22
XII-b	6372	76.20	12.40	11.40	0.16
XIII-a	5259	46.18	22.18	31.64	0.48
XIII-b	5536	43.87	26.07	30.06	0.59
XIII-c	5198	46.72	21.26	32.01	0.46

XIII-d	5227	40.55	27.61	25.38	0.68
XIV-a	5097	38.76	28.59	32.65	0.74
XIV-b	5450	46.79	26.48	26.72	0.57

Membranas de fibra hueca

- Los polímeros hidrófobos han sido una elección popular como materiales poliméricos en el hilado de fibras huecas, por ejemplo, polisulfonas, poliimidias aromáticas y amidas. Cualquier polímero base descrito en este documento se puede utilizar como un polímero hidrófobo para el hilado de fibras huecas. Para la hemodiálisis, las membranas de fibra hueca se hacen a menudo de celulosa natural, derivados de celulosa (por ejemplo, di- o tri-acetato de celulosa), o polímeros sintéticos (por ejemplo, polisulfonas, poliacrilonitrilo, o poliamidas, entre otros) que se seleccionan por su biocompatibilidad. Sin embargo, ninguno de estos materiales ha demostrado proporcionar la antitrombogenicidad deseada que se necesita para reducir la dependencia de los anticoagulantes.
- En particular, las polisulfonas (PS) son polímeros hidrófobos sintéticos que son ampliamente utilizados en membranas de fibras huecas debido a sus excelentes propiedades de hilado de fibras y biocompatibilidad. Sin embargo, las PS hidrófobas puras no se pueden utilizar directamente para algunas aplicaciones, por ejemplo, membranas de diálisis, ya que esto disminuirá las características de humectación de la membrana en un ambiente acuoso y afectará las propiedades humectantes esenciales para la eliminación de toxinas. Para solucionar este problema, la polivinilpirrolidona (PVP) se adiciona por lo general a la PS como un polímero hidrófilo formador de poros, la mayor parte de los cuales se disuelve y se pierde durante el proceso de hilado de fibras huecas y modifica de forma hidrófila la PS para hacerlo apropiado como membrana semipermeable. Aunque parte de la PVP permanece en la fibra, esto no es suficiente, ya que la coagulación todavía se produce durante la diálisis que requiere anticoagulantes de heparina o enjuagues con solución salina del dializador para eliminar el bloqueo.
- Las composiciones de la invención abordan estas cuestiones incluyendo una macromolécula modificadora de la superficie en la membrana de fibra hueca. La macromolécula modificadora de la superficie migra a la superficie de la membrana de fibra hueca (tanto el lumen interno como la superficie externa durante el proceso de hilatura) para ocupar las 10 micras superiores de la fibra hueca.

Fabricación de membranas de fibra hueca

- Una membrana de fibra hueca porosa de la invención, por ejemplo, diálisis renal, debe ser capaz de eliminar sustancias urémicas de bajo peso molecular mientras que retiene sustancias útiles tales como albúmina. Tales membranas de fibras huecas porosas se producen utilizando procedimientos adaptados para controlar de forma acertada el diámetro de poro en la membrana porosa de fibras huecas. El diámetro de poro de la membrana de fibra hueca puede depender de la composición de la solución de hilatura, composición de la solución del núcleo, relación de estiramiento, composición líquida para la coagulación de la membrana, temperatura, humedad, entre otros factores. La composición de la solución de núcleo es un factor importante ya que la combinación y la relación de mezcla del solvente y el no solvente con respecto al polímero constitutivo de la membrana determinan la velocidad de coagulación y, por tanto, la morfología de la superficie interior de la membrana de fibra hueca.
- En la técnica se conocen diversos procedimientos para la producción de membranas de fibras huecas (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 6,001,288; 5,232,601; 4,906,375; y 4,874,522) incluyendo (i) procesos en donde se utiliza un orificio tipo tubo en tubo y La solución de hilado se extruye desde el tubo exterior (es decir, desde el espacio anular definido entre los tubos interior y exterior) y la solución del núcleo es expulsada desde el tubo interior; (ii) extruyendo la solución de hilado en aire, permitiendo que el filamento caiga por gravedad, pasando el filamento a través de un baño coagulante para coagulación, y lavando y secando el filamento (hilado en húmedo seco); (iii) utilizando un baño que incluye una capa superior de una solución no coagulante y una capa inferior de una solución coagulante, y extruyendo la solución de hilatura directamente en la solución no coagulante y pasando el filamento a través de la solución coagulante; (iv) utilizando un baño que incluye una capa superior de una solución coagulante y una capa inferior de una solución no coagulante, y extruyendo la solución de hilatura directamente en la solución no coagulante y pasando el filamento a través de la solución coagulante; (v) extruyendo la solución de hilatura directamente en una solución no coagulante y pasando el filamento a lo largo del límite entre la solución coagulante y la solución no coagulante; y (vi) extruyendo la solución de hilatura del orificio que rodea una solución no coagulante y pasando el filamento a través de una solución coagulante.
- En tales procedimientos, el diámetro de poro de la membrana de fibra hueca se controla ajustando la velocidad y la extensión de la coagulación de la solución de hilatura extruida mediante el uso de una solución de coagulación que promueve la coagulación de la solución de hilatura (un no solvente para la solución de hilatura) y una solución de no coagulación que inhibe la coagulación de la solución de hilatura (un solvente para la solución de hilatura), ya sea por separado o en una mezcla.

Para uso en las composiciones y métodos de la invención, una solución típica de hilatura incluirá un polímero base (por ejemplo, una polisulfona), un agente formador de poro hidrófilo (por ejemplo, polivinilpirrolidona, etilenglicol, alcoholes, polipropilenglicol o polietilenglicol) Un solvente para el polímero (es decir, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, o mezclas de los mismos), y una macromolécula modificadora de la superficie.

Las membranas de fibras huecas de la invención se pueden producir, por ejemplo, mediante extrusión de la solución de hilatura desde un orificio del tipo tubo-en-tubo de la hiladora en una solución de coagulación para formar la membrana de fibra hueca. La solución de hilado que contiene polímero se extruye desde el tubo exterior (es decir, el espacio anular definido entre los tubos interno y externo) para formar un filamento cilíndrico que tiene un orificio interior y la solución de núcleo para la coagulación de la solución de hilatura se extruye desde el tubo interior del tubo dentro del orificio interior del filamento. En este proceso, el filamento puede ser extruido directamente en la solución de coagulación, o extruido en el aire y luego estirado a la solución de coagulación. Como se ha indicado anteriormente, la solución de hilado se suplementa con un agente de formación de poro hidrófilo y una macromodulación de superficie de macromolécula y la membrana de fibra hueca resultante contiene la macromolécula modificadora de la superficie en su superficie.

La viscosidad de la solución de hilatura se puede modificar según sea necesario. Por ejemplo, añadiendo un espesante (por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol) para aumentar la viscosidad o añadiendo un solvente aprótico de bajo punto de ebullición (es decir, tetrahydrofurano, dietiléter, metiletilcetona, acetona o mezclas de los mismos) a la solución de hilatura para reducir la viscosidad. También se puede incluir un solvente aprótico de bajo punto de ebullición para aumentar la solubilidad de la macromolécula modificadora de la superficie en la solución de hilado.

La solución de hilado se extruye para formar la forma de un filamento que se precipita utilizando una solución coagulante, dando como resultado la formación de la fibra hueca porosa deseada. La solución coagulante puede incluir un no solvente o una mezcla de un no solvente y un solvente para el polímero base de la solución de hilado. Por lo general, el no solvente utilizado para la solución coagulante es una solución acuosa.

Después de que se forma la fibra hueca porosa, se puede hacer pasar a través de un segundo baño de lavado. La fibra hueca porosa se puede procesar posteriormente, por ejemplo, cortar, unir y secar, y convertirse en una membrana de fibra hueca porosa adecuada, por ejemplo, para uso en un dializador.

Haz encapsulado de membranas de fibra hueca

La invención se refiere a composiciones para reducir la activación de componentes de la sangre en contacto con el material de encapsulación de un filtro (por ejemplo, como parte de un dispositivo de purificación de sangre, tal como hemodiálisis, hemodiafiltración, hemofiltración, hemoconcentración u oxigenador) incluyendo una macromolécula modificadora de la superficie en el material de encapsulación en el momento en que las membranas de fibra hueca están encapsuladas.

Con el fin de filtrar o permear con membranas de fibra hueca, un gran número de fibras huecas delgadas deben ser encapsuladas (es decir, fijado) a una cabecera de un revestimiento de tal manera que sus superficies internas están cada una completamente selladas al interior del revestimiento, pero sus lúmenes están abiertos para permitir el paso de sangre desde un primer extremo encapsulado a un segundo extremo encapsulado de un filtro. Los materiales de encapsulado son una parte integral importante del filtro de purificación de sangre, ya que estos materiales poliméricos curados (usualmente un poliuretano) actúan como un pegamento para sujetar firmemente los haces de fibra de membrana hueca (por ejemplo, hasta 20,000) en los extremos dentro del cartucho del dializador, mientras que al mismo tiempo dejan los extremos de las fibras huecas abiertos para permitir el paso de sangre en las fibras para fines de filtración. El mantenimiento de estos numerosos haces de fibras dentro de un revestimiento y el aseguramiento de que cada fibra hueca está adecuadamente alineada a lo largo del eje del cartucho es un paso necesario en un ensamblaje de filtro.

Las paredes encapsuladas formadas en cada extremo de un filtro de purificación de sangre son un área propensa al flujo sanguíneo turbulento en condiciones de cizallamiento que provoca la activación de los componentes de la sangre y primero inicia la formación de trombos que puede afectar negativamente el flujo sanguíneo y la función del filtro. Este problema no se mejora con el uso de membranas de fibra hueca antitrombogénicas, ya que los extremos de las membranas de fibras huecas son sólo una parte muy pequeña de una superficie de pared típica (por ejemplo, aproximadamente el 18% de la superficie de la pared), seguido por lumen hueco (por ejemplo, aproximadamente el 16% de la superficie de la pared), y una gran cantidad de material de encapsulación (por ejemplo, aproximadamente el 66% de la superficie de la pared). Existe una necesidad de abordar esta área más grande donde el flujo sanguíneo dinámico tiene lugar y donde comienza la mayor parte de los trombos que pueden conducir a la oclusión de los filtros. Existe la necesidad de membranas de fibra hueca y dispositivos de filtración de sangre que tengan una trombogénica reducida.

Los materiales de encapsulado pueden ser polímeros termoestables formados mezclando dos o más componentes para formar una resina curada (es decir, por lo general un poliuretano). Para producir un material de encapsulación antitrombogénico de la invención se adiciona una macromolécula modificadora de la superficie a al menos uno de los componentes del material de encapsulación antes de mezclar para formar la resina curada.

5 Las macromoléculas modificadoras de la superficie se pueden incorporar en cualquier material de encapsulación conocido en la técnica. Por ejemplo, se pueden incorporar macromoléculas modificadoras de superficie en materiales de encapsulado de poliuretano formados a partir de un prepolímero terminado en isocianato, el producto de reacción de un polioliol y un poliisocianato, y curados con uno o más agentes reticulantes polifuncionales han sido descritos en la técnica. Los materiales de encapsulado que se pueden usar en los métodos, composiciones y sistemas de diálisis de la invención incluyen los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,362,921; 3,483,150; 3,362,921; 3,962,094; 2,972,349; 3,228,876; 3,228,877; 3,339,341; 3,442,088; 3,423,491; 3,503,515; 10 3,551,331; 3,362,921; 3,708,071; 3,722,695; 3,962,094; 4,031,012; 4,256,617; 4,284,506; y 4,332,927.

15 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una completa divulgación y descripción de cómo los métodos y los compuestos reivindicados en este documento se realizan, fabrican y evalúan, y se pretende que sean puramente de ejemplo de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención.

Ejemplo 1. Ilustración y cálculo del área de encapsulado

20 La figura 20A es una micrografía electrónica de barrido de una sola fibra hueca. La figura 20B es una ilustración de un haz de fibras huecas. Las figuras 20A-20B resaltan la capacidad del haz de fibras para proporcionar un área superficial antitrombogénica cuando está en contacto con la sangre. Basándose en las dimensiones del área encapsulada y de la fibra, se puede estimar que si solamente las membranas de fibra hueca se modifican como se describe en este documento, entonces sólo ~18% del área de cabecera ocupada por las fibras (representadas por círculos con líneas gruesas dentro el cartucho del dializador) se modifica con las macromoléculas modificadoras de la superficie (SMM) para proporcionar el efecto antitrombogénico. Esto deja un ~66% del área incluyendo la parte de 25 encapsulado sin modificar y propensa a la formación de trombos cuando están en contacto con sangre durante la hemodiálisis. De acuerdo con lo anterior, esta invención presenta un método de tratar este ~66% de la parte encapsulada (una parte integral de la fibra) también con macromoléculas modificadoras de la superficie para obtener una superficie de cabecera que es antitrombogénica, minimiza la activación de la sangre, reduce la coagulación de la sangre y reduce la incidencia de oclusión del hemofiltro.

30 **Ejemplo 2.** Macromolécula modificadora de la superficie en películas de mezclas de polímeros PS/PVP

Se prepararon películas para demostrar la composición superficial en las mezclas a partir de las cuales se pueden fabricar las membranas de fibras huecas de la invención. Se disolvió una macromolécula modificadora de la superficie (SMM, 5% en peso), polisulfona (PS, 10% en peso) y polivinilpirrolidona (PVP, 5% en peso) en una mezcla de dimetilacetamida y tetrahidrofurano (aproximadamente 80% en peso). Las películas que tenían un 35 espesor de 254 µm se colaron sobre sustratos de teflón y a continuación, se secaron y se analizaron para determinar el contenido de flúor y nitrógeno en superficie. Los resultados se proporcionan en la Tabla 2 para las cuatro láminas de formulación de colada en solución que se analizaron, utilizando cada una, una macromolécula modificadora de la superficie diferente.

Tabla 2

SMM N°	XPS en PS/PVP/SMM Película		EA de SMM (Masa)	
	(Superficie)			
	% F	% N	% F	%N
VIII-a	42.77	4.23	33.2	5.07
VIII-b	43.82	4.39	23.29	6.66
XI-a	37.34	4.93	15.94	3.9
XIII-a	42.75	4.05	20.63	3.49

40 El contenido de flúor superficial es proporcionado por los resultados de la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) para las cuatro películas, mientras que el análisis elemental (EA) del SMM (puro) se proporciona para

comparación. La diferencia en los datos XPS y EA para el contenido en porcentaje de flúor resulta de la migración de los grupos oligofluoro de la macromolécula modificadora de la superficie a la superficie de la película. El porcentaje de contenido de nitrógeno en la superficie refleja la presencia de la parte de uretano hidrófila de la macromolécula modificadora de la superficie en la superficie de la película además de la presencia de la polivinilpirrolidona.

5

Ejemplo 3. Macromolécula modificadora de la superficie en fibras de mezclas de polímeros PS/PVP

Las fibras también se analizaron para el contenido de flúor y nitrógeno. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3 para las cuatro fibras hiladas en solución que se analizaron, utilizando cada una macromolécula modificadora de la superficie diferente (VII-a, VIII-a, IX-a y XI-a).

10

Tabla 3

SMM	XPS (OS)		XPS (IS)		EA (Fibras)	
Fibras	%F	%N	%F	%N	% F(x)	%N
VII-a	12.06	4.02	10.79	2.33	0.83(4) ^a	0.50
VII-a	5.14	4.15	8.68	2.90	0.74(3) ^b	0.52
IX-a	0.78	2.9	2.76	1.51	0.17(2) ^b	<0.50
XI-a	1.35	3.11	1.71	1.39	0.27(1.6) ^c	<0.50
	SI = 1.51 %		SI = 2.38 %			
Control	0.00	4.12	0.00	1.47	0(0)	<0.5
Polisulfona/PVP						

Fibras						
^a Incorporación diana de VII-a = 6 %						
^b Incorporación diana de VIII-a & IX-a = 4 %						
^c Incorporación diana de XI-a = 3%						

Los datos de la espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS) indicaron que todas las fibras modificadas SMM tienen flúor superficial en varios grados tanto en la superficie interna (IS) que en realidad entra en contacto con sangre durante la hemodiálisis como en la superficie externa (OS).

5 La Tabla 3 proporciona también el análisis elemental (EA) de las SMM y el % F en la masa, que indica la cantidad del aditivo incorporado en las fibras en comparación con la cantidad de incorporación dirigida. Para VII-a, el EA del % F muestra que del 6% en peso de incorporación de aditivo sólo estaba presente realmente el 4% en peso. Esta pérdida de ~33% puede atribuirse a las duras condiciones del proceso de hilado de fibras, que implica mezclas de disolventes de hilatura que disuelven parte de la SMM al mismo tiempo que disuelve la polivinilpirrolidona formadora de poros (PVP). Esto es cierto para VIII-a, IX-a y XI-a y se refleja en la diferencia entre la incorporación diana y la incorporación real que se calcula a partir del análisis elemental. Sin embargo, todas las SMM sin importar su concentración final son suficientemente robustas como para permanecer en cantidades suficientes para proporcionar un impacto significativo sobre las propiedades de la superficie, lo que puede reflejarse en las propiedades antitrombogénicas evidenciadas en los estudios de los circuitos de sangre en el Ejemplo 5.

10
15 La Tabla 3 muestra que para las fibras de control comercial PS/PVP (no modificadas con SMM) los resultados XPS muestran ausencia de flúor. El contenido de nitrógeno en la fibra comercial proviene de la PVP que permanece después de que la mayor parte de ella es eliminada durante el proceso de hilado. La cantidad de PVP que queda en las fibras modificadas con SMM y no modificadas también variará.

20 Teniendo en cuenta los resultados XPS de la superficie interna de las fibras (IS) que entran en contacto con la sangre, la Tabla 3 muestra que para VII-a, VIII-a, IX-a y XI-a los % F (grupos hidrófobos) oscilan entre el 1.71% - 10.79% y el % N (grupos hidrófilos) está en el intervalo de 1.39% - 2.90%. Como se determina a partir de los datos de la Tabla 3, la relación de % F con % N incluye desde 1.23-4.63 e intervalos posibles para la proporción de % F con % N incluyen desde 1:20 a 10:0. Como se proporciona en la Tabla 1, la proporción de segmentos duros a segmentos blandos incluye desde 0.16-1.49 e intervalos posibles para esta proporción de segmentos duros a segmentos blandos incluyen de 0.15 a 2.0.

Mientras que VII-a y XI-a realizaron el mejor de esta serie como se muestra en el Ejemplo 5, VIII-a y IX-a no tuvieron fallas mayores, comparadas con el control ni las fallas resultaron en una oclusión mayor de los filtros. A diferencia del control, los filtros modificados con VII-a, VIII-a, IX-a, o XI-a no mostraron una variación tan grande en las presiones de cabecera y recuento- γ (en comparación con el error estándar en la Tabla 6).

30 **Ejemplo 4.** Macromoléculas modificadoras de superficies en materiales de encapsulación

Se prepararon discos de muestra para demostrar la composición superficial en el material polimérico incluyendo el área encapsulada.

35 Se utilizó como material de encapsulación un compuesto de encapsulado GSP-1555 comercialmente disponible de GS polymers Inc. Es un sistema de dos partes que consiste en la Parte A (diisocianato basado en HMDI) y la Parte B (un polioli). Se mezclaron cuatro SMM designados como VII-a, VIII-a, IX-a y XI-a (estructura ilustrada en las figuras 2-5) con el material de encapsulación GSP 1555 como se muestra en la Tabla 4. VII-a se usó en dos concentraciones de 1% y 2%, respectivamente. Todos los otros SMM, es decir, VIII-a, IX-a y XI-a, se prepararon sólo al 2% (p/p) de acuerdo con el siguiente método.

40 Al polímero precursor GSP 1555 se le adicionó el SMM en un tubo de halcon de plástico de 40 mL con mezcla completa. La mezcla se disolvió en un volumen de THF. A continuación, se adicionó el diisocianato precursor GSP 1555, y la mezcla de reacción se agitó. El compuesto de encapsulado GSP 1555 resultante que contenía SMM se dejó curar a temperatura ambiente durante 24-48 horas. La mezcla curada se secó luego bajo vacío, durante 48 horas para eliminar cualquier solvente residual de las muestras.

Tabla 4

GSP 1555 2A:1B					
SMM # :	Parte A (HMDI)	Parte B (Poliol)	Conc de A:B	SMM	Conc de SMM
Forma	(g)	(g)	En Sol. (%)	(g)	En (A:B)%
VII-a	6.7	3.3	20	0.1	1
VII-a	6.7	3.3	20	0.1	2
VIII-a	6.7	3.3	20	0.2	2
IX-a	6.7	3.3	20	0.2	2
XI-a	6.7	3.3	20	0.2	2

5 Las muestras se cortaron en tamaños apropiados y se sometieron para XPS. Los resultados del XPS se proporcionan en la Tabla 5. Los valores del % F atómico demuestran que todas las partes de los materiales encapsulados (es decir, la superficie superior y las nuevas superficies generadas después del corte) se han modificado con el aditivo. El hecho de que las partes cortadas de los materiales encapsulados hayan sido modificadas con el aditivo es importante porque la producción de un filtro de un haz de membranas de fibra hueca encapsuladas incluye por lo general la generación de una nueva superficie a medida que se corta la parte encapsulada del haz para producir un acabado liso para exponer las aberturas de fibra hueca. Los valores del % F atómico también demuestran que la migración del SMM a una superficie es un proceso dinámico y se produce en 10 todas las superficies, incluidas las superficies recién generadas. Por ejemplo, se incorporó VII-a al 1 % (p/p) para producir una parte superior que muestra una superficie que es 30% de flúor. Después de calentar a 60°C durante 24 horas para aumentar la cantidad de macromolécula modificadora de la superficie cerca de la superficie de la pared, el contenido de % F en la superficie se redujo a ~13%. Después de cortar la muestra, el XPS mostró que la superficie cortada muestra una superficie que es ~7 % de flúor, que al calentarse a 60°C durante 24 horas se incrementa hasta ~26 % de flúor. De este modo, la superficie del material de encapsulación de la invención se puede calentar si hay insuficiente flúor en una superficie recién cortada. Se hicieron observaciones similares para las otras 15 SMM. Esto también demuestra que los SMM pueden migrar a través de polímeros curados o termoendurecibles.

Tabla 5

Muestras		%F	%N	%Si
Control	1-T ¹	3.51 ⁵	4.42	0.49
GSP 1555	1-T60 ²	0.36	4.40	0.88
Poliuretano	1-C ³	0.60	4.68	1.03
# 1	1-C60 ⁴	-	-	-
VII-a	2-T	30.23	3.45	0.31
1%	2-T60	13.24	3.18	0.37

ES 2 602 757 T3

# 2	2-C	6.77	3.96	0.41
	2-C60	26.10	3.32	0.24
VII-a	3-T	18.00	3.80	0.09
2%	3-T60	27.00	3.31	0.19
# 3	3-C	12.60	3.16	0.16
	3-C60	41.93	3.62	0.01
	4-T	28.90	6.31	1.79
VIII-a	4-T60	31.40	6.66	0.78
2%	4-C	23.88	5.54	1.50
# 4	4-C60	22.75	5.93	1.04
	5-T	3.00	3.29	0.26
IX-a	5-T60	9.10	2.69	0.75
2%	5-C	7.47	3.93	1.42
# 5	5-C60	11.08	2.99	0.47
	6-T	36.71	5.72	0.00
XI-a	6-T60	42.31	5.25	0.02
2%	6-C	26.19	6.07	0.17
# 6	6-C60	33.35	5.81	0.01
<p>1. T = Parte superior de la muestra a temperatura ambiente</p> <p>2. T60 = Parte superior de la muestra a 60°C, 24 horas.</p> <p>3. C = Parte de corte de la muestra a temperatura ambiente.</p> <p>4. C60 = Parte de corte de la muestra a 60°C, 24 horas.</p> <p>5. El control debe estar desprovisto de flúor. Aquí un contenido de 3% de F indica contaminación.</p>				

Ejemplo 5. Evaluación in vitro de la trombosis del hemofiltro

La actividad de la superficie trombótica de los hemofiltros se evaluó utilizando hemofiltros comercialmente disponibles en respuesta a la sangre bovina heparinizada. Los hemofiltros se modificaron superficialmente con VII-a, VIII-a, IX-a o XI-a y se compararon con el control (hemofiltro que no se modificó superficialmente).

Materiales

Como control se usaron hemofiltros comercialmente disponibles que contenían PS/PVP. Se utilizaron cuatro macromoléculas modificadoras de superficie (SMM) de VII-a, VIII-a, IX-a y XI-a (que se muestran en las figuras) que tienen diversos constituyentes químicos para modificar los hemofiltros comerciales que se usaron como muestras de ensayo junto con los filtros de control. Los filtros comerciales modificados con VII-a tenían incorporación de aditivo al 4%. Los filtros comerciales modificados con VIII-a tenían incorporación de aditivo al 3%. Los filtros comerciales modificados con IX-a tenían incorporación de aditivo al 2%. Los filtros comerciales modificados con XI-a tuvieron incorporación de aditivo al 1.6%. Un total de 30 filtros fueron analizados en el estudio. Se utilizó sangre bovina heparinizada (2 unidades/mL) para cada experimento, donde el estudio incluyó 3 ó 6 vacas. Las pruebas de liberación de QC se realizaron en los filtros modificados para la función del dializador y la evaluación de las dimensiones de la fibra. Estos se compararon con los filtros de control.

Métodos

Se realizó una evaluación in vitro de la trombosis del hemofiltro utilizando un sistema y un protocolo estándar de un sistema de circuito de sangre (véanse Sukavaneshvar et al., *Annals of Biomedical Engineering* 28:182-193 (2000), Sukavaneshvar et al., *Thrombosis and Haemostasis* 83:322-326 (2000), y Sukavaneshvar et al., *ASAIO Journal* 44:M388-M392 (1998)).

Brevemente, se utilizó el siguiente protocolo. El sistema de circuito de sangre incluyó un depósito, una bomba, un hemofiltro y un tubo para formar un circuito de flujo cerrado. El sistema de bucle se imprimió con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 37°C y se hizo circular durante 1 hora antes de comenzar un experimento, y se midió la presión en el orificio de presión entre la bomba y el hemofiltro.

Aproximadamente 10 litros de sangre bovina fresca se obtuvieron de un solo animal para cada experimento y se sometieron a heparinización (concentración típica = 2 U/mL). Los experimentos se realizaron dentro de las 8 h de la recolección de sangre. Se añadieron plaquetas autólogas radiomarcadas (con ¹¹¹Indio) a la sangre antes del comienzo del estudio. El PBS en el depósito se reemplazó con sangre, y se monitorizó la presión. La circulación sanguínea en el sistema de bucle se mantuvo por lo general durante 1-2 horas (a menos que se terminara debido a la acumulación de presión significativa, como se controla mediante un manómetro). Al final del experimento, se fotografiaron los hemofiltros y se midió el recuento-γ a la entrada, salida y centro del hemofiltro utilizando una sonda-γ.

La figura 21 muestra la configuración experimental para el análisis de lazo de sangre in vitro y la configuración de los hemofiltros para el estudio. La figura también muestra la disposición de la lectura de sonda-γ para los hemofiltros, donde las mediciones se determinaron en el extremo y en el medio de los hemofiltros. Las lecturas de sonda-γ para las plaquetas radiomarcadas se determinaron después de que los filtros se expusieron al flujo sanguíneo y se aclararon con solución de PBS para eliminar cualquier sangre residual. La figura 22 muestra una disposición de los hemofiltros después del procedimiento de lazo de sangre, justo antes de que las tapas de cabecera (tapas superior e inferior) se desenrosquen para examinar visualmente el trombo.

Resultados y Discusión

La Tabla 6 muestra los resultados del estudio in vitro de trombos de filtros de hemodiálisis para el control (C1) frente a VII-a, VIII-a, IX-a y XI-a. La Tabla 6 también muestra el cambio de presión de cabecera (ΔP) en la entrada (tapa superior en la Figura 22) y las lecturas de la sonda-γ de las plaquetas activadas radiomarcadas en la entrada (tapa superior en la Figura 22), media y salida (tapa inferior en la figura 22) de los hemofiltros después de la puesta en contacto de sangre para los Experimentos 1-6. En el Experimento 1, el primer filtro que falló después de 25 minutos fue IX-a, donde la presión de la cabecera fue de 180 mm Hg. Esto se llama el tiempo de falla o de oclusión. Falla en este documento significa cuando la presión de la cabecera alcanzó ≥ 175 mm Hg sobre la presión base. En este punto, el recuento-γ de las plaquetas activadas fue 3582, mientras que 3250 en el centro y 2223 en la salida. VII-a realizó el mejor en este experimento no sólo entre los SMM sino también en comparación con el control con la menor presión de cabecera de 20 frente a 53 mm Hg (control). El recuento-γ en este punto era 2631. Sin embargo, el recuento-γ en el medio era más alto (en 4534) y más bajo en la salida (en 2454). El recuento-γ más alto en el medio puede ser indicativo de microtrombos ligeramente unidos que se desliza a través de la fibra (debido a la naturaleza aditiva del SMM), que no permite que los trombos se acumulen. La mayor concentración de plaquetas activadas en el medio de los filtros es generalmente verdadera para la mayoría de los filtros modificados con SMM, como es evidente en los Experimentos 1, 2, 3, 5 y 6. En este experimento (Experimento 1), filtros modificados XI-a también se comportaron bien con una presión de cabecera de 35 mm Hg, en comparación con el control.

ES 2 602 757 T3

Tabla 6

Flujo del exp. = 200 mL/min	Filtros #	Pr cabecera Δ Pr Entrada (red)	Lectura onda-γ (cpm)			Radiación total cpm
			R Entrada	M Media	B Salida	
Exp. 1 Tiempo de oclusión t = 25 mins	C1	53	2231	2165	1410	4396
	VII-a	20	2631	4534	2454	7165
	VIII-a	53	2667	3683	2049	6350
	IX-a ^a	180	3582	3250	2223	6832
	XI-a	35	2701	4631	2527	7332
Exp. 2 Tiempo de oclusión t = 57 mins	C1	86	1905	1536	1078	3441
	VII-a	158	3293	3557	2085	6850
	VIII-a ^a	185	2623	2806	1512	5429
	IX-a	155	2413	2510	1821	4923
	XI-a	176	2791	2942	1770	5733
3 Tiempo de oclusión t = 30 mins	C1	154	20339	4624	2619	24963
	VII-a	21	6554	4608	2662	11162
	VIII-a ^a	227	19816	5799	2692	25615
	IX-a	217	19982	6876	3930	26858
	XI-a	36	7660	2962	1867	10622
4 Tiempo de oclusión t = 8 mins	C1 ^a	926	17982	4342	5707	22324
	VII-a	9	1915	2547	1479	4462
	VIII-a	12	1941	2106	1311	4047
	IX-a	133	6433	3893	2554	10326
	XI-a	51	1404	1993	1196	3397
5 Tiempo de oclusión t = 10 mins	C1 ^a	362	4836	2747	1984	7583
	VII-a	-3	2255	3442	2301	5697
	VIII-a	8	5577	8065	4835	13642
	IX-a	8	905	917	913	1822
	XI-a	-5	1012	1098	435	2110

6 Tiempo de oclusión t = 40 mins	C1	33	2465	1717	1082	4182
	VII-a	41	5091	5762	2967	10853
	VIII-a ^a	222	5019	3664	1850	8683
	IX-a	35	2280	2348	1519	4628
	XI-a	63	3644	3186	1673	6830
^a Filtros que fallan en cada experimento						

En el Experimento 2, VIII-a falló en 57 minutos con una presión de cabecera de 185 mm de Hg. En este experimento, el mejor control se realizó con la presión de cabecera más baja a 86 mm Hg en comparación con VII-a o IX-a. Los correspondientes recuentos- γ se muestran también en la Tabla 6. Sin embargo, en los 4 experimentos siguientes, el VII-a realizó el mejor entre todos los filtros ensayados con la presión de cabecera más baja, excepto en el Experimento 6 donde la presión de cabecera para XI-a fue ligeramente superior al control. Los recuentos- γ en la entrada del encabezado son también reflejo de su rendimiento. XI-a consiguió ser el segundo mejor de esta serie. Los Experimentos 4 y 5 mostraron algunos resultados interesantes, en los que los filtros de control fallaron catastróficamente en 8 y 10 minutos, respectivamente, con trombos enriquecidos con fibrina masiva y oclusión completa de los filtros. La Tabla 6 muestra la altura de la presión (926 y 362 mm de Hg) de los filtros de control con relación a los filtros modificados con SMM y el correspondiente recuento de plaquetas alto en este punto. Ninguno de los filtros modificados SMM falló en 10 minutos en ninguno de los experimentos ni alcanzaron tales altas presiones en ningún momento durante todo el análisis.

La Tabla 7 muestra la presión media de la cabecera y el recuento- γ en la entrada para el control y los filtros modificados con VII-a, VIII-a, IX-a y XI-a con la correspondiente desviación estándar y error estándar para seis experimentos (n = 6). El alto valor del error estándar (STE) para el control en comparación con cualquiera de los SMM es también una indicación de la gran variabilidad en el rendimiento del filtro de control. La tabla también indica que las presiones de cabecera (entrada) de VII-a y XI-a tuvieron la menor variabilidad, evidentes a partir de los valores de STE de 24 y 25 respectivamente. Los recuentos- γ de las plaquetas activadas en la entrada de la cabecera (Tabla 7) también muestran una STE mucho más baja para VII-a y XI-a en comparación con los filtros de control. Ambos valores están en conformidad con el rendimiento del filtro de VII-a y XI-a frente a los filtros de control.

Debe observarse que el Experimento 5 de la Tabla 7 muestra que las presiones de cabecera de VII-a fueron -3 mm de Hg y XI-a fue -5 mm de Hg. Estos son valores reales en el análisis in vitro debido a un flujo sanguíneo pulsante bajo un alto esfuerzo de cizallamiento a través de las fibras, lo que puede resultar en una ligera presión negativa y debe interpretarse realmente como "0" para todos los efectos.

Tabla 7

Exp.	Cambio de presión de la cabecera - Entrada (Red)					
	Control	VII-a	VIII-a	IX-a	XI-a	Oclusión T min
1	53	20	53	180	35	25
2	86	158	185	155	176	57
3	154	21	227	217	36	30
4	926	9	12	133	51	8
5	362	-3	8	8	-5	10
6	33	41	222	35	63	40
Av	269	41	118	121	59	
STD	343	59	105	83	62	

ES 2 602 757 T3

STE	140	24	43	34	25	
Recuento Gamma - Entrada (Red)						
1	2231	2631	2667	3582	2701	
2	1905	3293	2623	2413	2791	
3	20339	6554	19816	19982	7660	
4	17982	1915	1941	6433	1404	
5	4836	2255	5577	905	1012	
6	2465	5091	5019	2280	3644	
Av	8293	3623	6274	6933	3202	
Av/10	829.3	362	627	593	320	
STD	8514	1824	6791	7130	2388	
STE	3476	744	2772	2911	975	
STE/10	348	74	277	291	97	

5 La Tabla 8 ilustra el tiempo hasta el fallo y los filtros correspondientes que fallaron primero en cada experimento. Se puede ver que en los Experimentos 4 y 5 los filtros de control fallaron catastróficamente, mientras que en el Experimento 1, IX-a falló en 25 minutos. En los Experimentos 2, 3 y 6, el VIII-a falló (57, 30 y 40 minutos respectivamente), pero ninguno de ellos fue un fallo mayor ni resultó en que los filtros quedaran completamente ocluidos con trombos. La Tabla 8 también resume la presión de cabecera de las dos mejores formulaciones SMM (VII-a y XI-a) y cómo se comparan con respecto al control.

Tabla 8

Parámetros	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Exp. 4	Exp. 5	Exp. 6
Tiempo de fallo minutos ¹	25	57	30	8	10	40
Primer filtro que falla	IX-a	VIII-a	VIII-a	Control	Control	VIII-a
ΔP en la cabecera (Entrada) para filtros VII-a & XI-a vs Control ²						
VII-a	20	158	21	9	-3	41
XI-a	35	176	36	51	-5	63
Control	53	86	154	926 ³	362 ³	33
¹ Cada experimento se terminó si la presión era ≥ 175 mm de Hg, con relación a la presión basal. Esto fue considerado como un fallo del filtro. El control en el Exp. 4 y 5 falló en 10 minutos.						

² ΔP indican el cambio en la presión de la cabecera en relación con la presión de línea de base.

³ Los filtros en el Exp. 4 y 5 fueron totalmente ocluidos con trombos.

La figura 23 ilustra gráficamente la presión de cabecera media y los recuentos-γ de VII-a y XI-a en comparación con los filtros de control. Las barras de error son una indicación de variabilidad tanto en la presión como en las lecturas-γ; ambos son más altos en el control frente a VII-a y XI-a. En promedio, VII-a tenía un 85% menos de presión de cabecera y XI-a tenía un 78% menos de presión de cabecera que el control mientras que los recuentos-γ fueron 56% y 61% menores en VII-a y XI-a, respectivamente, comparados con el control comercial.

Las figuras 24A-24B y las figuras 25A-25C son fotos de trombos del Experimento 4, y las figuras 26A-26D son fotos de trombos del Experimento 5. En estos experimentos, los filtros de control fallaron en 10 minutos o menos con formación masiva de trombos y oclusión de filtro. Las figuras 24A-24B y las figuras 25A-25C muestran especialmente que no sólo las cabeceras tenían trombos, sino que había residuo de trombo en el tamiz después del drenaje de la sangre indicativo de hipercoagulación.

La figura 27 compara las fotos de trombos de VII-a y XI-a con filtros de control para todos los 6 experimentos. A partir del grado de enrojecimiento de la entrada de la cabecera indicativo de la acumulación de trombos rojos y de la activación plaquetaria, puede observarse que VII-a y XI-a en promedio, se comportaron mejor que el control (además de los valores de presión).

Se tomaron fotos de trombos de las cabeceras de filtro en las posiciones de entrada y salida después del análisis del lazo de sangre para todos los 6 experimentos. Los resultados experimentales se muestran como fotos de trombos para el Experimento 1 (figuras 28A-28B), Experimento 2 (figuras 29A-29B), Experimento 3 (figuras 30A-30B) y Experimento 6 (figuras 31A-31B). En todos estos casos fue fallido VIII-a o IX-a, pero los filtros nunca fueron ocluidos a diferencia del control en el Experimento 4 y 5.

Además, todos los filtros modificados con SMM (VII-a, VIII-a, IX-a, o XI-a) pudieron ser hilados en fibras. Cuando se ensamblaron en filtros de dializador, se probaron los hemofiltros y todos pudieron funcionar como un hemofiltro, en comparación con un hemofiltro de control. En general, todos los hemofiltros funcionaban como un dializador.

Conclusiones

Los estudios de lazos de sangre in vitro que usaron sangre de bovino heparinizada indicaron que VII-a y XI-a realizaron el mejor entre todos los filtros ensayados. Estas dos formulaciones no mostraron ningún fallo en el filtro con la presión de cabecera más baja (>75% menos de presión), un recuento-γ medio bajo (>55% menos), un trombo bajo y menos trombogenicidad que el control. Por el contrario, los filtros de control hicieron lo peor, fallando catastróficamente en dos experimentos en 10 minutos. También tuvo la presión de cabecera promedio más alta, recuento-γ y la variabilidad de todos los filtros probados en los 6 experimentos. VIII-a falló en 3 experimentos y IX-a falló en 1 experimento, pero todos estos fueron dentro de 25-57 minutos y ninguno de los filtros tuvo una oclusión mayor. Todos los hemofiltros funcionan como un dializador en varios grados y los ajustes se pueden hacer fácilmente para ajustarse a las especificaciones deseadas.

Otras realizaciones

Aunque se ha descrito la invención en relación con realizaciones específicas de la misma, se entenderá que es capaz de modificaciones adicionales y esta solicitud pretende cubrir cualquier variación o adaptación de la invención siguiendo el alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una membrana de fibra hueca, comprendiendo dicha membrana de fibra hueca un polímero base mezclado con una macromolécula modificadora de la superficie de 0.005% a 10% (p/p), en donde dicha membrana de fibra hueca es antitrombogénica cuando se pone en contacto con sangre y en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se caracteriza porque su estructura se describe por:

(a) fórmula (IV):



en donde

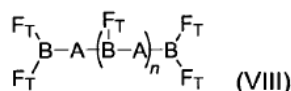
10 (a1) A comprende polibutadieno hidrogenado, poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato), polibutadieno, poli (dietilenglicol) adipato, poli (hexametileno carbonato), poli (etileno-co-butileno), poliéster de neopentilglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol- orto ftálico anhídrido, poliéster de 1,6-hexanodiol-ortoftálico anhídrido o etoxilato de bisfenol A;

15 (a2) B se forma a partir de un diisocianato seleccionado del grupo que consiste en 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; y diisocianato de hexametileno;

(a3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(a4) n es 1 ó 2;

(b) fórmula (VIII):



20 en donde

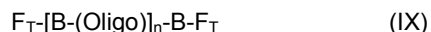
(b1) A es un segmento oligomérico que comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN), polibutadieno (LBHP), óxido de politetrametileno (PTMO), poliéster de dietilén glicol-ortoftálico anhídrido (PDP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI), poli(hexametileno carbonato), poli(2-butil-2-etil-1,3-propil carbonato), o poldimetilsiloxanos terminados en hidroxilo (C22);

25 (b2) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(b3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(b4) n es 0, 1, 2 ó 3;

30 (c) fórmula (IX):



en donde

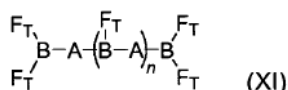
(c1) Oligo comprende poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN) poliol que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

35 (c2) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'- metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'- metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(c3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(c4) n es 1, 2 ó 3;

40 (d) fórmula (XI):



en donde

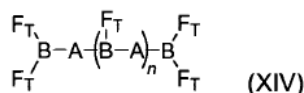
5 (d1) A comprende un primer segmento de bloque seleccionado del grupo que consiste en óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno, y mezclas de los mismos, y un segundo segmento de bloque que comprende un polisiloxano o polidimetilsiloxano, en donde el A tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 5,000 Dalton;

(d2) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

10 (d3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(d4) n es 0, 1, 2 ó 3;

(e) fórmula (XIV):



en donde

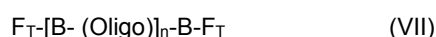
15 (e1) A es un poli (dietilenglicol) adipato que tiene un peso molecular teórico 500 a 3,500 Dalton;

(e2) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(e3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

20 (e4) n es 0, 1, 2 ó 3; o

(f) fórmula (VII):



en donde

25 (f1) Oligo es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, u óxido de politetrametileno y que tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 3,000 Dalton;

(f2) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'- metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'- metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diiisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(f3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

30 (f4) n es un número entero desde 1 a 3.

2. La membrana de fibra hueca de la reivindicación 1, en donde dicha membrana de fibra hueca comprende dicha macromolécula modificadora de la superficie descrita por la fórmula (IV).

3. La membrana de fibra hueca de la reivindicación 1, en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se describe por la fórmula (VII).

35 4. La membrana de fibra hueca de la reivindicación 3, en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie es VII-a como se muestra en la figura 2.

5. La membrana de fibra hueca de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicho polímero base se selecciona del grupo que consiste en una polisulfona, un poliacrilonitrilo, un acetato de celulosa, un di- o triacetato

de celulosa, una poliimida, un poli(metil metacrilato), un policarbonato, una poliamida, un polipropileno y un polietileno; o

5 en donde la membrana de fibra hueca comprende además un agente formador de poro hidrófilo, en donde dicha membrana de fibra hueca comprende de 80% a 96.5% (p/p) de dicho polímero base, de 3% a 20% (p/p) de dicho poro hidrófilo Y 0.005% a 10% (p/p) de dicha macromolécula modificadora de la superficie, o

en donde dicho agente de formación de poro hidrófilo se selecciona entre polivinilpirrolidona, etilenglicol, alcoholes, polipropilenglicol y polietilenglicol, y mezclas de los mismos.

10 6. La membrana de fibra hueca de la reivindicación 1, en donde dicho polímero base comprende una polisulfona, y en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie es VIII-a como se muestra en la figura 3, VIII-b como se muestra en la figura 4, VIII-c como se muestra en la figura 5, VIII-d como se muestra en la figura 6, IX-a como se muestra en la figura 7, XI-a, como se muestra en la figura 10, o XI-b, como se muestra en la figura 11.

15 7. Un tubo para la sangre que comprende un polímero base de cloruro de polivinilo mezclado con una macromolécula modificadora de la superficie de 0.005% a 10% (p/p), en donde dicho tubo para la sangre es antitrombogénico cuando se pone en contacto con sangre y en donde la macromolécula modificadora de la superficie se caracteriza porque su estructura se describe por:

(a) fórmula (IV):



en donde

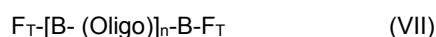
20 (a1) A comprende polibutadieno hidrogenado, poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato), polibutadieno, de poli (dietilenglicol)adipato, poli (hexametileno carbonato), poli (etileno-co-butileno), poliéster de neopentilglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol-ftálico anhídrido, poliéster de 1,6-hexanodiol-orto ftálico anhídrido o etoxilato de bisfenol A;

25 (a2) B se forma a partir de un diisocianato seleccionado del grupo que consiste en 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; y diisocianato de hexametileno;

(a3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(a4) n es 1 ó 2; o

(b) fórmula (VII):



30 en donde

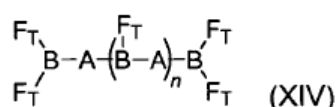
(b1) Oligo es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno y que tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 3,000 Dalton;

35 (b2) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(b3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(b4) n es un número entero desde 1 a 3; o

(c) fórmula (XIV):



40

en donde

(c1) A es un poli (dietilenglicol) adipato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,500 Dalton;

(c2) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

5 (c3) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(c4) n es 0, 1, 2 ó 3.

8. El tubo para la sangre de la reivindicación 7, en donde dicho tubo para la sangre comprende dicha macromolécula modificadora de la superficie se describe por la fórmula (VII).

10 9. El tubo para la sangre de la reivindicación 7, en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie es VII-a como se muestra en la figura 2.

10. Un filtro de diálisis que comprende una membrana de fibra hueca de cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

11. Un kit de diálisis que comprende (i) una membrana de fibra hueca de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y/o tubo para la sangre de cualquiera de las reivindicaciones 7-9; y (ii) instrucciones para realizar la diálisis en un sujeto que recibe menos de una dosis estándar de anticoagulante.

15 12. Un haz membranas de fibras huecas encapsuladas dentro de un revestimiento que comprende:

(a) una serie de membranas de fibras huecas, teniendo dicha serie de membranas de fibras huecas lúmenes, un primer conjunto de extremos de fibras y un segundo conjunto de extremos de fibras;

(b) dicho primer conjunto de extremos de fibra que está encapsulado en una resina de encapsulación que define una primera pared interna cerca de un primer extremo del revestimiento; y

20 (c) dicho segundo conjunto de extremos de fibra que está encapsulado en una resina de encapsulación que define una segunda pared interna cerca de un segundo extremo del revestimiento,

en donde dichos lúmenes de dichas membranas de fibras huecas proporcionan una trayectoria para el flujo de sangre desde dicha primera pared interna a dicha segunda pared interna,

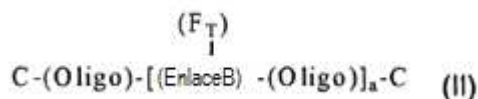
25 en donde dicha resina de encapsulación comprende de 0.005% a 10% (p/p) de macromolécula modificadora de la superficie, y en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se caracteriza porque su estructura se describe por:

(1)



30 en donde F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da y oligo es un segmento oligomérico; o

(2)



en donde

35 (i) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da unido covalentemente a EnlaceB;

(ii) C es un grupo de terminación de cadena;

(iii) Oligo es un segmento oligomérico;

(iv) EnlaceB es un segmento de acoplamiento; y

(v) a es un número entero mayor que 0; o

(3)



5 en donde

(i) B comprende un uretano;

(ii) oligo comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno u óxido de politetrametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

10 (4)



en donde

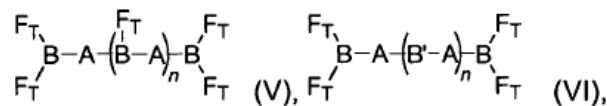
15 (i) A comprende polibutadieno hidrogenado, poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato), polibutadieno, poli (dietilenglicol) adipato, poli (hexametileno carbonato), poli (etileno-co-butileno), poliéster de neopentilglicol- orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol-ortoftálico anhídrido, poliéster de 1,6-hexanodiolatofáltico anhídrido o etoxilato de bisfenol A;

(ii) B comprende un uretano;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da, y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

20 (5)



en donde

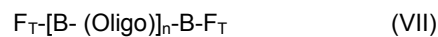
25 (i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN), polibutadieno (LBHP), óxido de politetrametileno (PTMO), óxido de polipropileno (PPO), poliéster de dietilenglicol-ortoftálico anhídrido (PDP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI), poli (hexametileno carbonato), poli(2-butil-2-etil-1,3-propil carbonato), o polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo (C22);

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

30 (iii) cada F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(6)



en donde

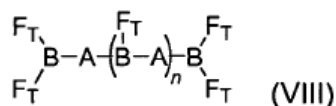
35 (i) oligo es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno u óxido de politetrametileno y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

5 (iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(7)



en donde

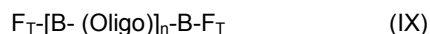
10 (i) A es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno, o mezclas de los mismos, y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

15 (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(8)



en donde

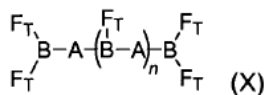
20 (i) Oligo comprende un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

25 (iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(9)



en donde

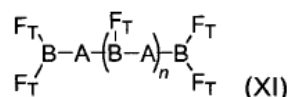
30 (i) A es un segmento oligomérico que comprende un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

35 (iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(10)



en donde

5 (i) A comprende un primer segmento de bloque seleccionado del grupo que consiste en óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno y mezclas de los mismos, y un segundo segmento de bloque que comprende un polisiloxano o polidimetilsiloxano, en donde A tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 5,000 Dalton;

10 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(11)



15

en donde

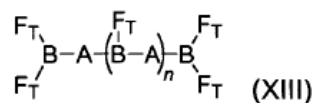
(i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), polibutadieno (LBHP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) o poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton;

20 (ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(12)



25

en donde

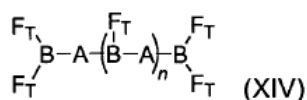
(i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), polibutadieno (LBHP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) o poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton;

30 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

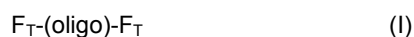
(13)



en donde

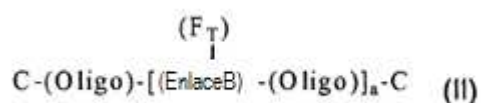
- (i) A es un poliéster que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,500 Dalton;
- (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);
- (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y
- (iv) n es un número entero desde 0 a 10.
13. El haz encapsulado de la reivindicación 12, en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se caracteriza porque su estructura se describe por la fórmula (VII), y en donde n es un número entero desde 1 a 3.
14. El haz encapsulado de la reivindicación 12 ó 13, en donde dicha resina de encapsulación comprende un poliuretano reticulado formado a partir de 4,4'-metileno bis (ciclohexilisocianato), 2,2'-metileno bis(fenil) isocianato, 2,4'-metileno bis(fenil) isocianato, o 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato.
15. El haz encapsulado de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se selecciona del grupo que consiste en VII-a como se muestra en la figura 2, VIII-a como se muestra en la figura 3, IX-a como se muestra en la figura 7, XI-a, como se muestra en la figura 10, VIII-d como se muestra en la figura 6, XI-b como se muestra en la figura 11, XIV-a, como se muestra en la figura 18, y XIV-b como se muestra en la figura 19.
16. Uso del haz encapsulado de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 en un dispositivo de purificación de sangre, en un dispositivo de hemodiálisis, en un dispositivo de hemodiafiltración, en un dispositivo de hemofiltración, en un dispositivo de hemoconcentración o en un dispositivo de oxigenación.
17. Un circuito extracorporeal de la sangre que comprende un tubo para la sangre y un filtro de diálisis que comprende el haz encapsulado de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14 o una serie de membranas de fibra hueca que comprende la membrana de fibra hueca de la reivindicación 1.
18. Una solución de hilatura para preparar una membrana de fibra hueca, comprendiendo dicha solución de hilatura (i) de 57% a 87% (p/p) de un solvente aprótico; (ii) de 10% a 25% (p/p) de polímero base; (iii) de 0.005% a 8% (p/p) de macromolécula modificadora de la superficie; y (iv) de 3% a 10% (p/p) de agente de formación de poro hidrófilo, en donde dicho solvente aprótico se selecciona entre dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos y comprende menos del 25% (v/v) de un solvente de bajo punto de ebullición seleccionado entre tetrahidrofurano, dietiléter, metiletilcetona, acetona y mezclas de los mismos; y en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se caracteriza porque su estructura se describe por:

(1)



en donde F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da y oligo es un segmento oligomérico; o

(2)

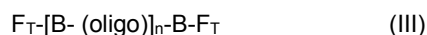


en donde

(i) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da unido covalentemente a EnlaceB;

- (ii) C es un grupo de terminación de cadena;
- (iii) Oligo es un segmento oligomérico;
- (iv) EnlaceB es un segmento de acoplamiento; y
- (v) a es un número entero mayor que 0; o

5 (3)



en donde

- (i) B comprende un uretano;
- 10 (ii) oligo comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno u óxido de politetrametileno;
- (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y
- (iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(4)

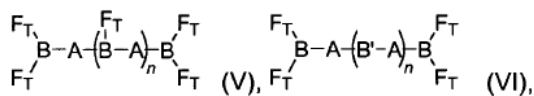


15 en donde

(i) A comprende polibutadieno hidrogenado, poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato), polibutadieno, poli (dietilenglicol) adipato, poli (hexametileno carbonato), poli (etileno-co-butileno), poliéster de neopentilglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol-ortoftálico anhídrido, poliéster de 1,6-hexanodiol-ortoftálico anhídrido o etoxilato de bisfenol A;

- 20 (ii) B comprende un uretano;
- (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da, y
- (iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(5)



25 en donde

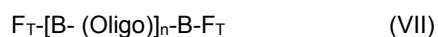
(i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN), polibutadieno (LBHP), óxido de politetrametileno (PTMO), óxido de polipropileno (PPO), poliéster de dietilenglicol-ortoftálico anhídrido (PDP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI), poli (hexametileno carbonato), poli (2-butil-2-etil-1,3-propil carbonato), o poldimetilsiloxano terminado en hidroxilo (C22);

- 30 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) cada F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

35 (6)



en donde

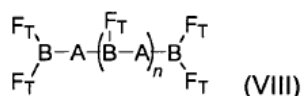
(i) Oligo es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno u óxido de politetrametileno y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

5 (ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(7)



10

en donde

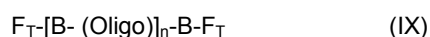
(i) A es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno, o mezclas de los mismos, y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

15 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

20 (8)



en donde

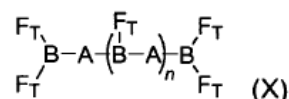
(i) Oligo comprende un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

25 (ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(9)



30

en donde

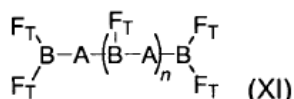
(i) A es un segmento oligomérico que comprende un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

5 (iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(10)



10 en donde

(i) A comprende un primer segmento de bloque seleccionado del grupo que consiste en óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno y mezclas de los mismos, y un segundo segmento de bloque que comprende un polisiloxano o poldimetilsiloxano, en donde A tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 5,000 Dalton;

15 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

20 (11)



en donde

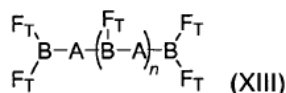
(i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), polibutadieno (LBHP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) o poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton;

25 (ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

30 (12)



en donde

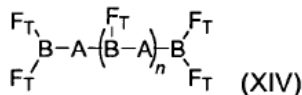
(i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), polibutadieno (LBHP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) o poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton;

35 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(13)



5 en donde

(i) A es un poliéster que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,500 Dalton;

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

10 (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10.

19. Un método de membranas de fibras huecas encapsuladas que comprende las etapas de:

(a) formar un haz de membranas de fibras huecas, teniendo dicho haz de membranas de fibras huecas lúmenes, un primer conjunto de extremos de fibras y un segundo conjunto de extremos de fibras;

15 (b) colocar dicho primer conjunto de extremos de fibras y dicho segundo conjunto de extremos de fibras en un líquido de encapsulado no curado;

(c) curar dicho líquido de encapsulado para formar una resina de encapsulación en la que dichas membranas de fibra hueca están encapsuladas;

20 (d) cortar dichos extremos de fibra y resina de encapsulación para formar una primera pared en la que dicho primer conjunto de extremos de fibra está encapsulado y una segunda pared en la que dicho segundo conjunto de extremos de fibra está encapsulado; y

(e) calentar dicha primera pared y dicha segunda pared,

donde dicho líquido de encapsulado comprende de 0.005% a 10% (p/p) de macromolécula modificadora de la superficie; y en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie se caracteriza porque su estructura se describe por:

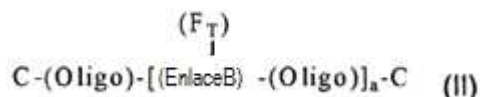
25

(1)



en donde F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da y oligo es un segmento oligomérico; o

30 (2)



en donde

(i) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da unido covalentemente a EnlaceB;

35 (ii) C es un grupo de terminación de cadena;

(iii) Oligo es un segmento oligomérico;

(iv) EnlaceB es un segmento de acoplamiento; y

(v) a es un número entero mayor que 0; o

(3)



5 en donde

(i) B comprende un uretano;

(ii) oligo comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno u óxido de politetrametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

10 (4)



en donde

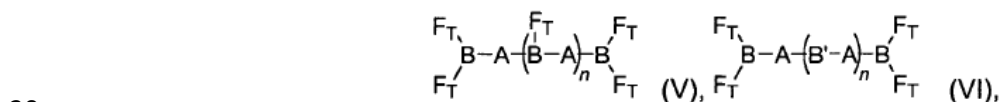
15 (i) A comprende polibutadieno hidrogenado, poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato), polibutadieno, poli (dietilenglicol) adipato, poli (hexametileno carbonato), poli (etileno-co-butileno), poliéster de neopentilglicol-orto ftálico anhídrido, poliéster de dietilenglicol-ftálico anhídrido, poliéster de anhídrido 1,6-hexanodiol-ortoftálico o etoxilato de bisfenol A;

(ii) B comprende un uretano;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da, y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(5)



en donde

25 (i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), poli (2,2 dimetil-1,3-propilcarbonato) (PCN), polibutadieno (LBHP), óxido de politetrametileno (PTMO), óxido de polipropileno (PPO), poliéster de dietilenglicol-orto ftálico anhídrido (PDP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI), poli(hexametileno carbonato), poli (2-butyl-2-etil-1,3-propil carbonato), o polidimetilsiloxano terminado en hidroxilo (C22);

(ii) B se forma haciendo reaccionar un trisocianato con un diol de A, en donde el trisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

30 (iii) cada F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero entre 0 y 10; o

(6)



en donde

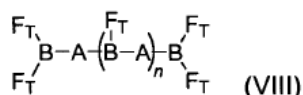
35 (i) Oligo es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno u óxido de politetrametileno y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

5 (iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(7)



en donde

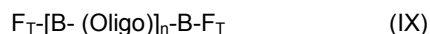
10 (i) A es un segmento oligomérico que comprende óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno, o mezclas de los mismos, y que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

15 (iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(8)



en donde

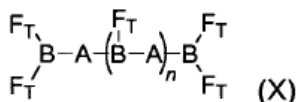
(i) Oligo comprende un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

20 (ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

25 (9)



en donde

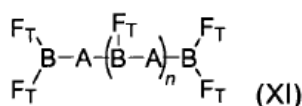
(i) A es un segmento oligomérico que comprende un polioli de policarbonato que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,000 Dalton;

30 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isofoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

35 (10)



en donde

5 (i) A comprende un primer segmento de bloque seleccionado del grupo que consiste en óxido de polipropileno, óxido de polietileno, óxido de politetrametileno y mezclas de los mismos, y un segundo segmento de bloque que comprende un polisiloxano o polidimetilsiloxano, en donde A tiene un peso molecular teórico desde 1,000 a 5,000 Dalton;

(ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

10 (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(11)



en donde

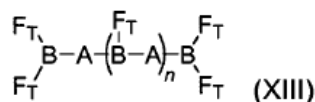
15 (i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), polibutadieno (LBHP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) o poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton;

(ii) B se forma a partir de 3-isocianatometilo, 3,5,5-trimetilciclohexilisocianato; 4,4'-metileno bis(ciclohexil isocianato); 4,4'-metileno bis(fenil) isocianato; tolueno-2,4-diisocianato; diisocianato de m-tetrametilxileno; o diisocianato de hexametileno;

20 (iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 1 a 10; o

(12)



25 en donde

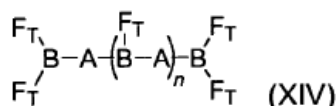
(i) A comprende polibutadieno hidrogenado (HLBH), polibutadieno (LBHP), poliisopreno hidrogenado (HHTPI) o poliestireno y tiene un peso molecular teórico desde 750 a 3,500 Dalton;

30 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10; o

(13)



en donde

(i) A es un poliéster que tiene un peso molecular teórico desde 500 a 3,500 Dalton;

5 (ii) B se forma haciendo reaccionar un triisocianato con un diol de A, en donde el triisocianato se selecciona del grupo que consiste en trímero de biuret de diisocianato de hexametileno (HDI), trímero de diisocianato de isoforona (IPDI) y trímero de diisocianato de hexametileno (HDI);

(iii) F_T es un polifluoroalquilo que tiene un peso molecular teórico entre 100-1,500 Da; y

(iv) n es un número entero desde 0 a 10

10 20. La membrana de fibra hueca de la reivindicación 1 ó 3, o el haz encapsulado de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, donde F_T se selecciona del grupo que consiste en radicales de la fórmula general $CF_3(cF_2)_rCH_2CH_2-$ y $CF_3(CF_2)_s(CH_2CH_2O)_x-$, en donde r es 2-20, x es 1-10 y s es 1-20.

21. La membrana de fibra hueca de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 20 o el haz encapsulado de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde dicha macromolécula modificadora de la superficie tiene un peso molecular teórico inferior a 10,000 Dalton.

15 22. La membrana de fibra hueca de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 20 y 21, el haz encapsulado de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, o la solución de hilatura de la reivindicación 18, en donde dicha molécula modificadora de la superficie se caracteriza por que su estructura se describe por la fórmula (VII), y en donde Oligo es óxido de polipropileno, o en donde B se forma a partir de diisocianato de hexametileno.

23. La membrana de fibra hueca de la reivindicación 22, en donde B se forma a partir de diisocianato de hexametileno.

20 24. La membrana de fibra hueca de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 20-23, en donde dicho polímero base es una polisulfona seleccionada entre poli(oxi-1,4-fenilenosulfonil-1,4-fenilenoxi-1,4-fenilenisopropilideno -1,4-fenileno) y poliéter sulfona.

Figura 1

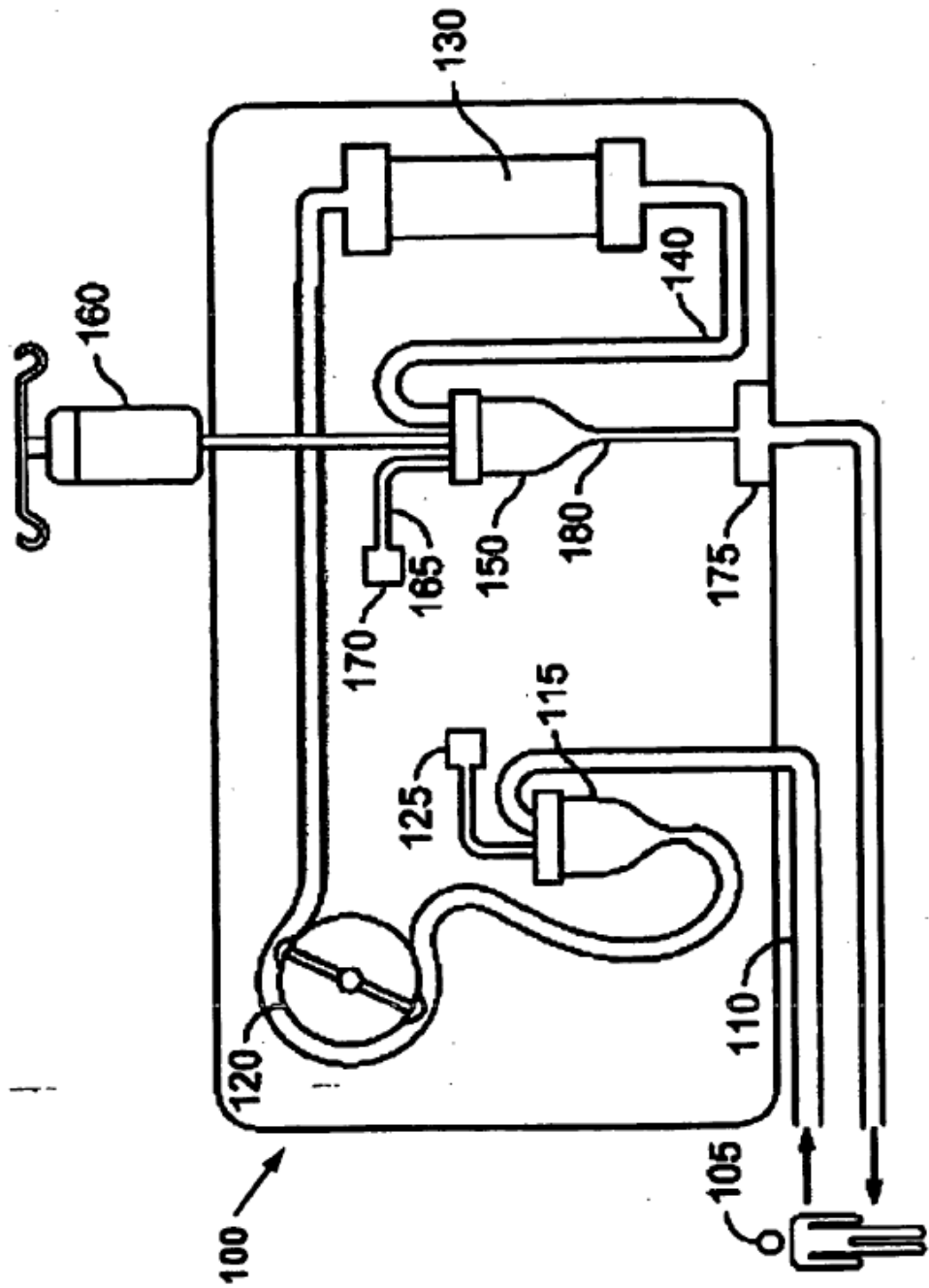


Figura 2

VII-a
 PPO = Poli(Óxido de Propileno) Diol

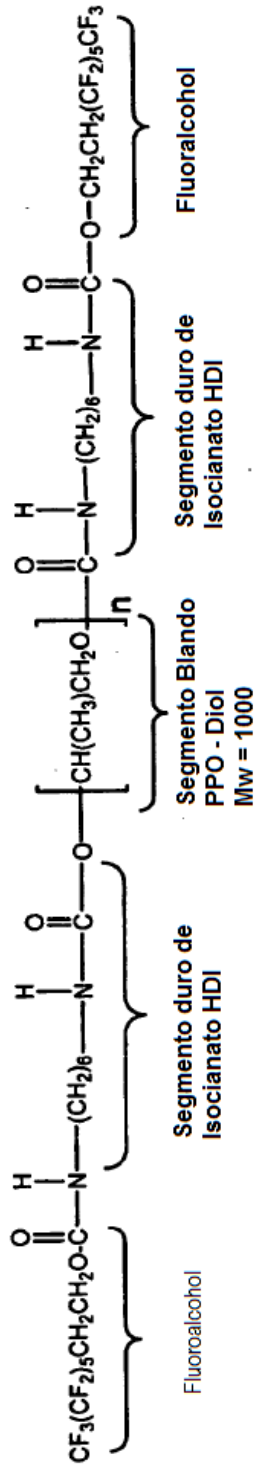


Figura 3

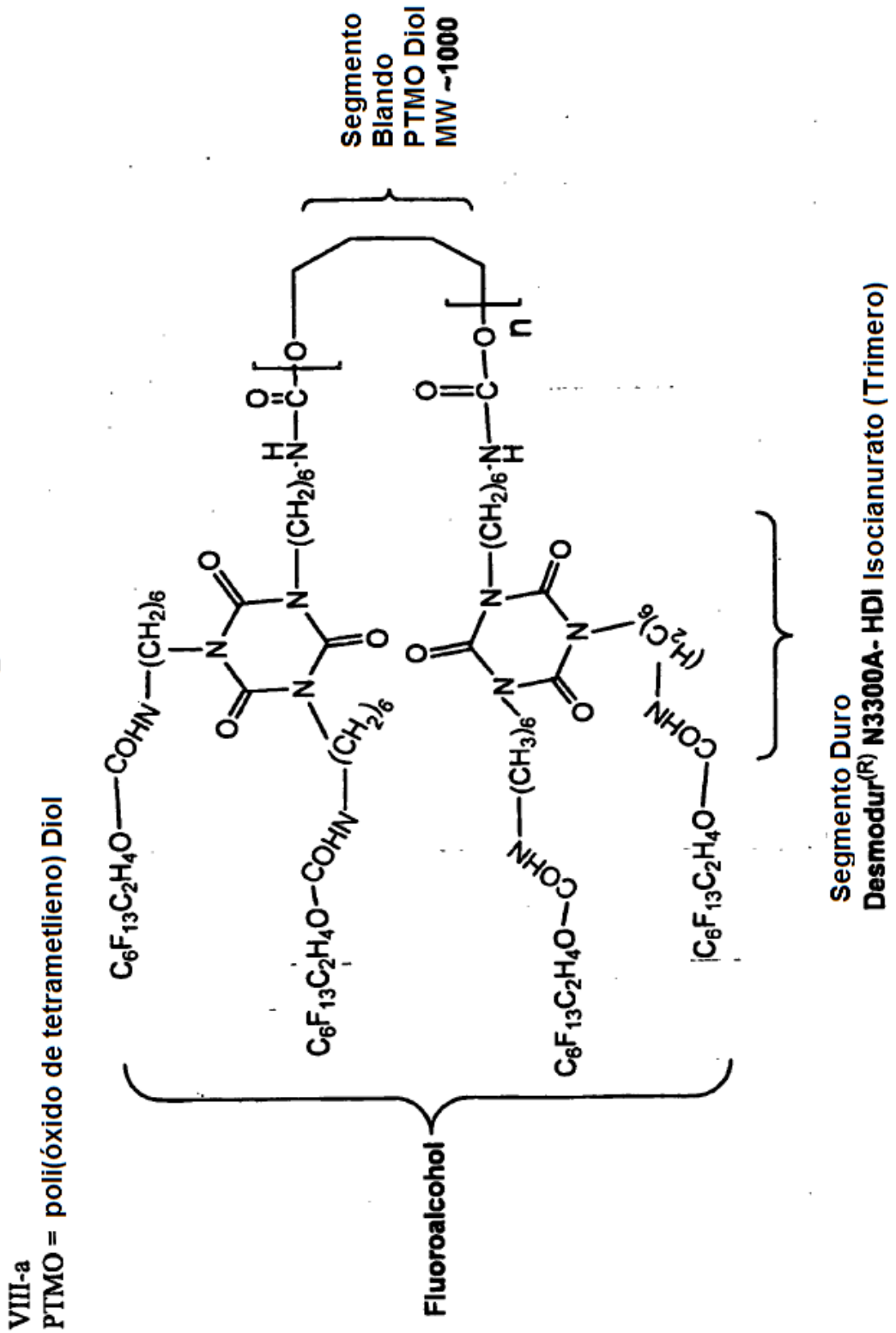


Figura 4

VIII-b

PTMO = Poli(Óxido de tetrametileno) Diol

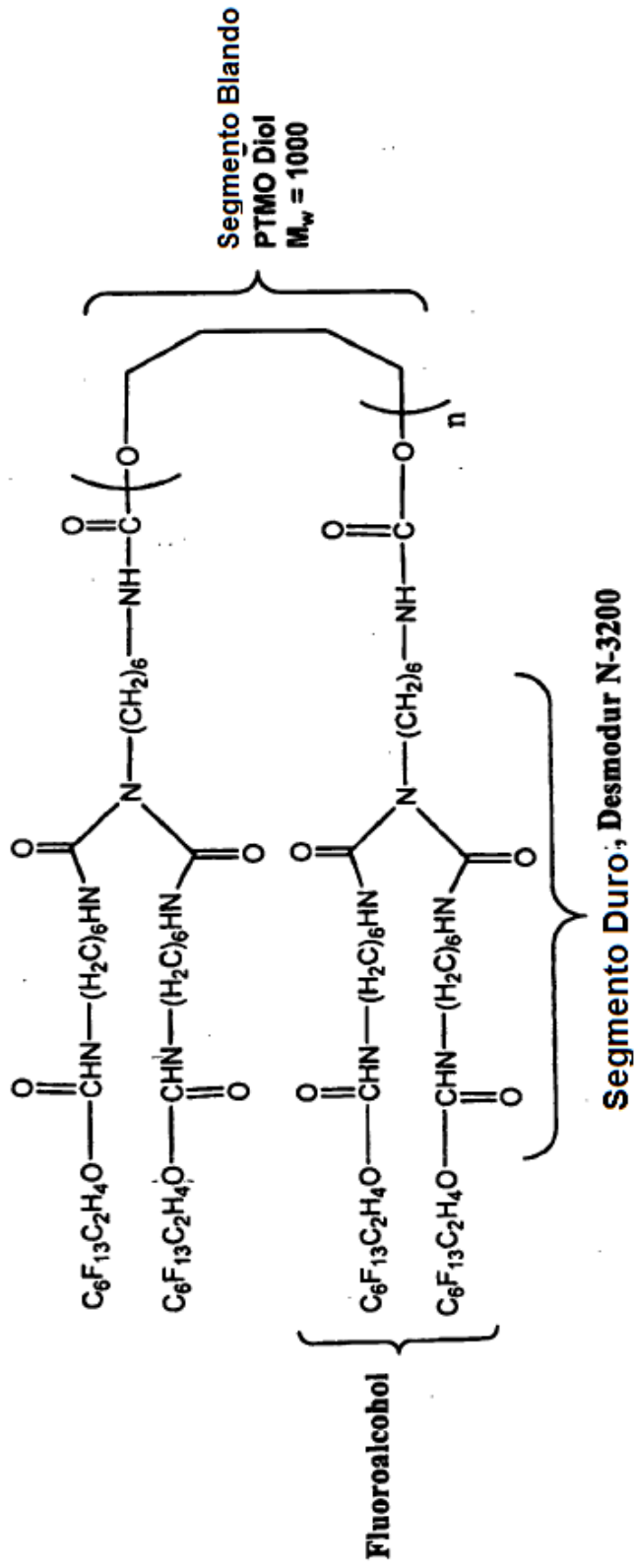
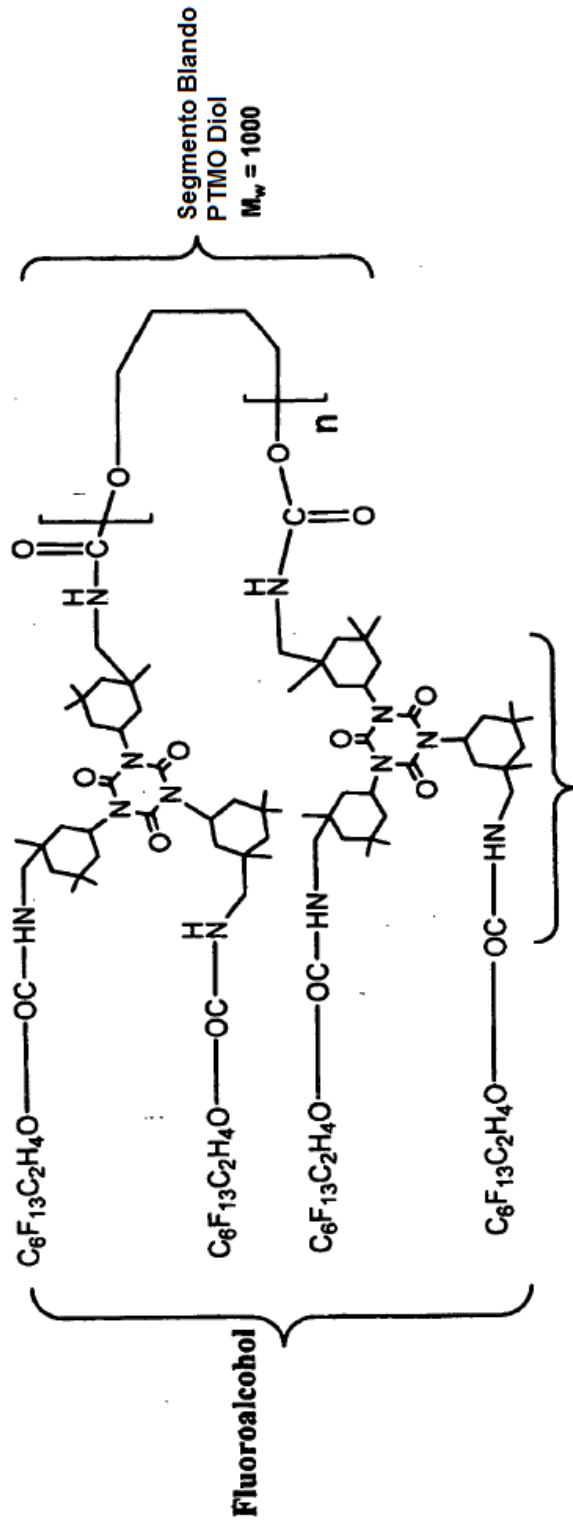


Figura 5

VIII-c

PTMO = Poli(óxido de tetrametileno) Diol



Desmodur Z-4470 IPDI Isocianurato Trímero - segmento duro

Figura 6

VIII-d

PLN = (Polietilenglicol-Polipropilenglicol- Polirtilenglicol) Diol

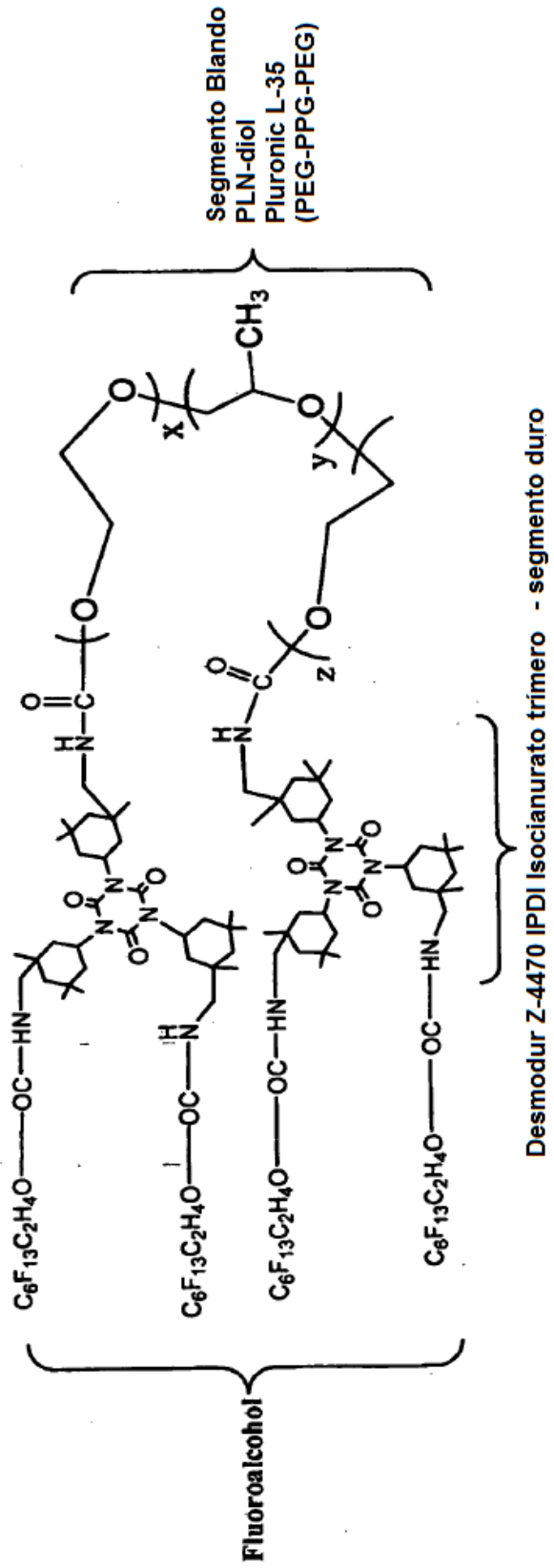


Figura 7

IX-a
 PCN = Poli(2,2dimetil-1-3 propilcarbonato) Diol

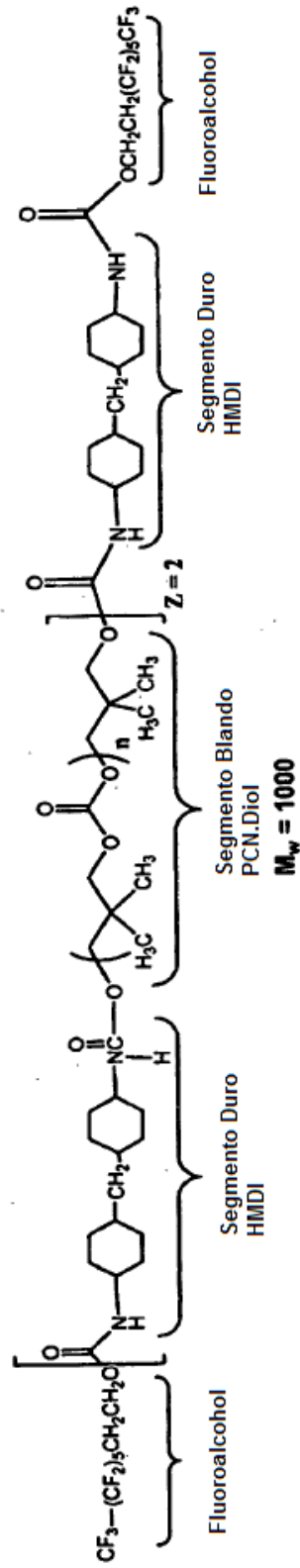
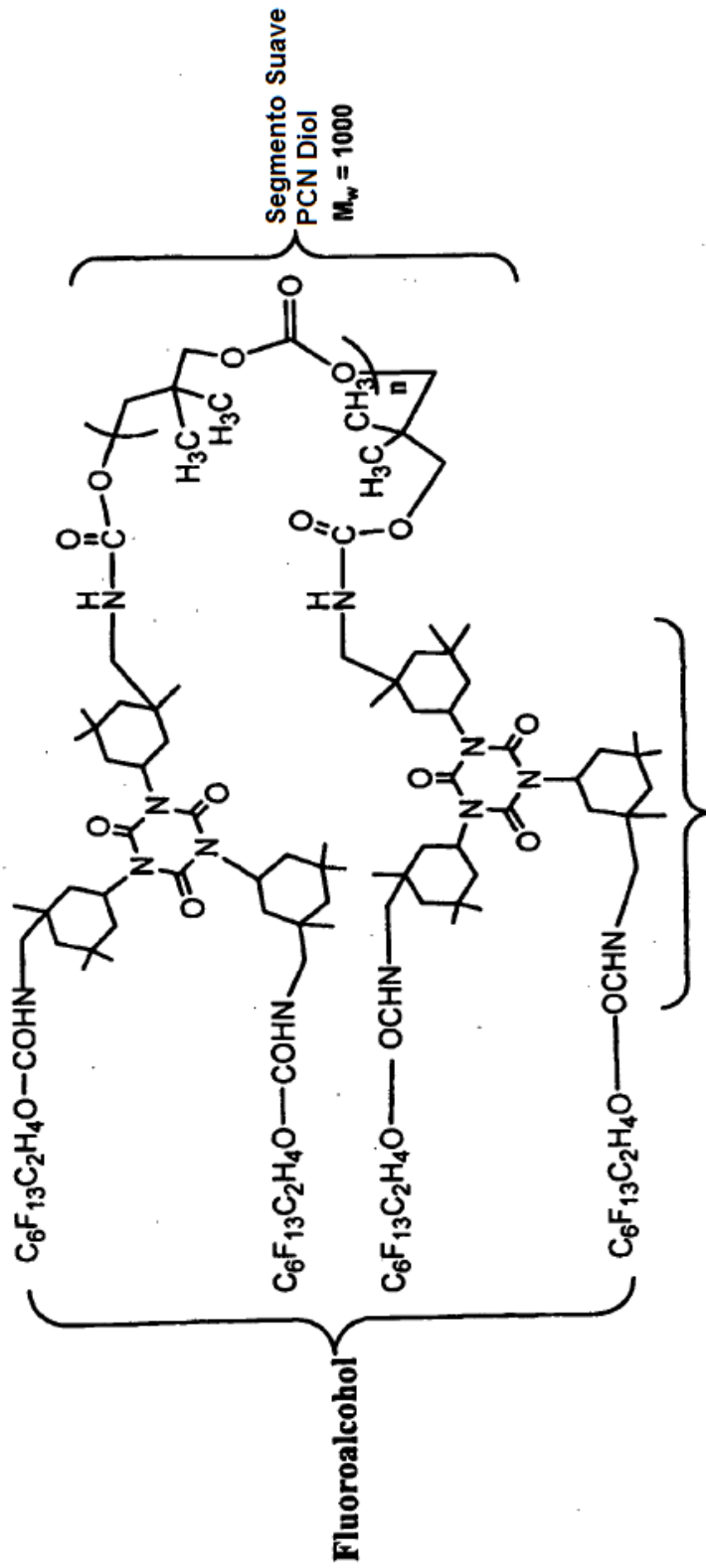


Figura 8

X-a

PCN = Poli (2,2 dimetil - 1-3 propilcarbonato) Diol



Segmento Duro, Desmodur Z 4470 IPDI Isocianurato trimero

Figura 9

X-b

PHCN = Poli(hexametileno carbonato) diol

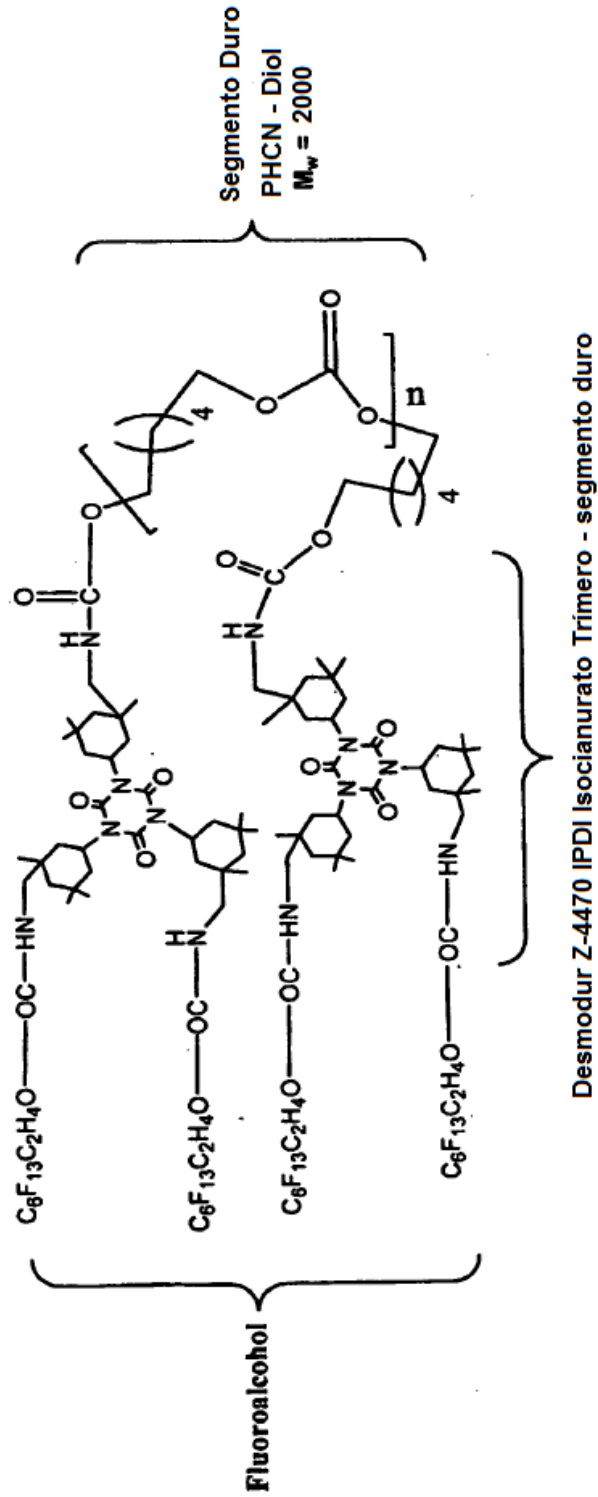


Figura 10

XI-a
 C22- = (Óxido de Propileno-Polidimetil Siloxano-Óxido de Propileno) Diol

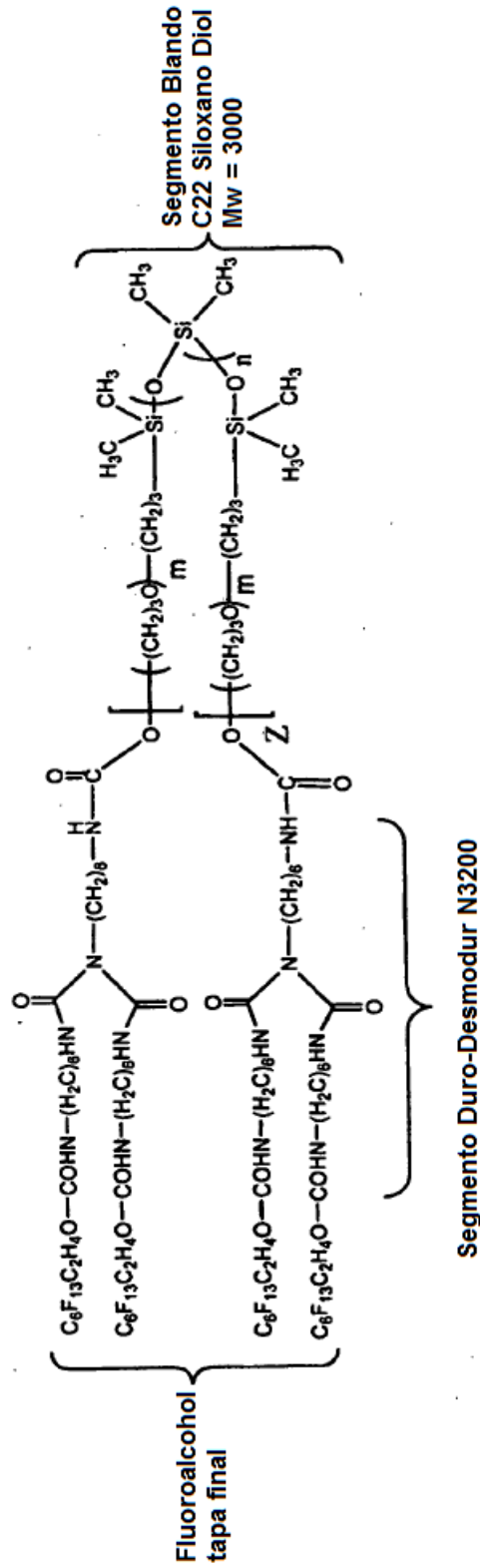
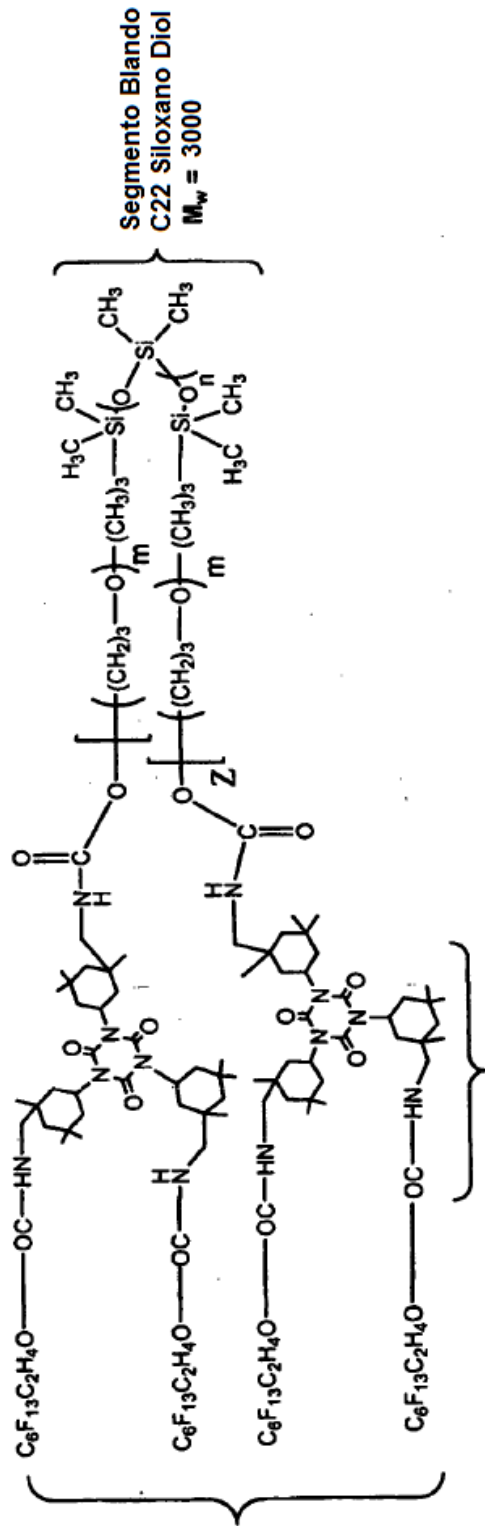


Figura 11

XI-b
 C22- = (Óxido de Propileno-Polidimetil Siloxano-Óxido de Propileno) Diol



Óxido de Propileno-Polidimetil Siloxano-Óxido de Propileno - segmento duro

Figura 12

XII-a
HLB = Polibutadieno Diol terminado en Hidroxilo Hidrogenado



Figura 13

XII-b

HLB = Polibutadieno Díol terminado en Hidroxilo Hidrogenado



Figura 14

XIII-a

HLB = Polibutadieno Diol terminado en Hidroxilo Hidrogenado

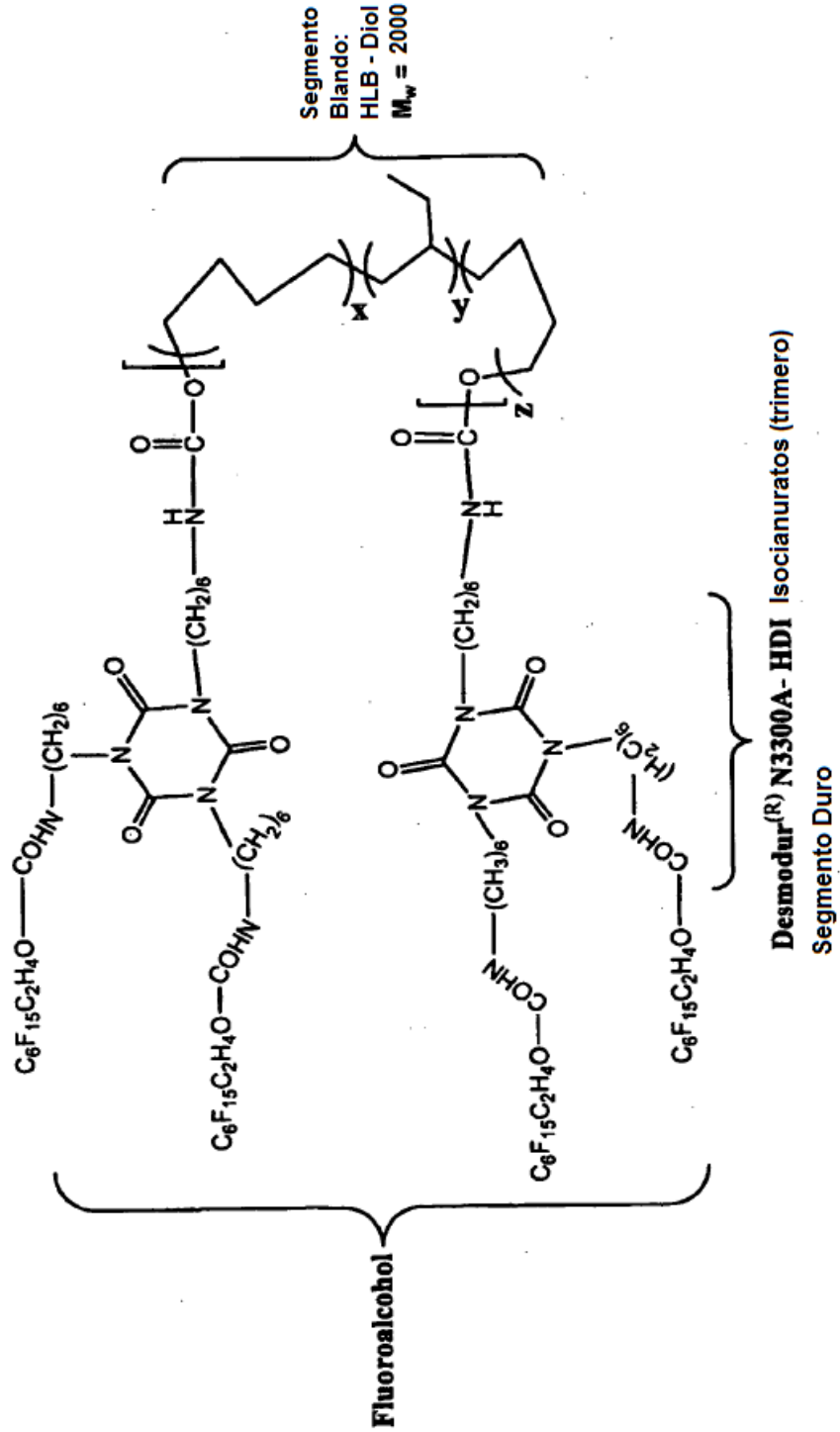
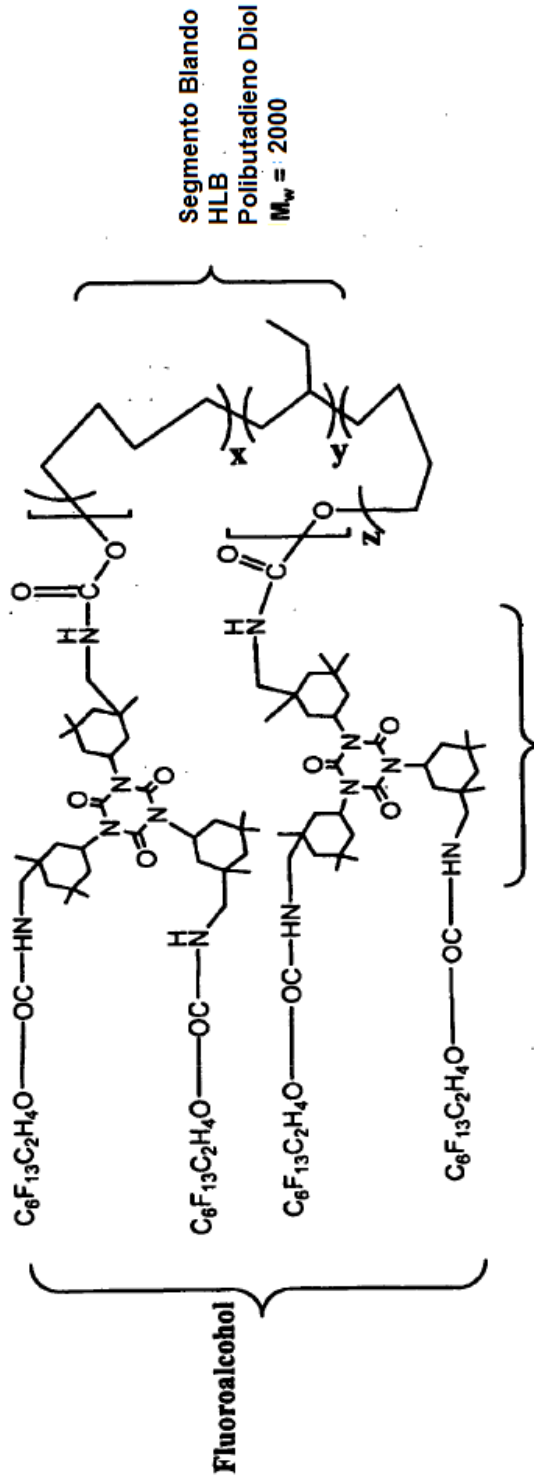


Figura 15

XIII-b

HLB = Polibutadieno Diol terminado en Hidroxilo Hidrogenado



Desmodur Z4470 IPDI Isocianurato Trimer-segmento duro

Figura 16

XIII-c

HLB = Polibutadieno Diol terminado en Hidroxilo Hidrogenado

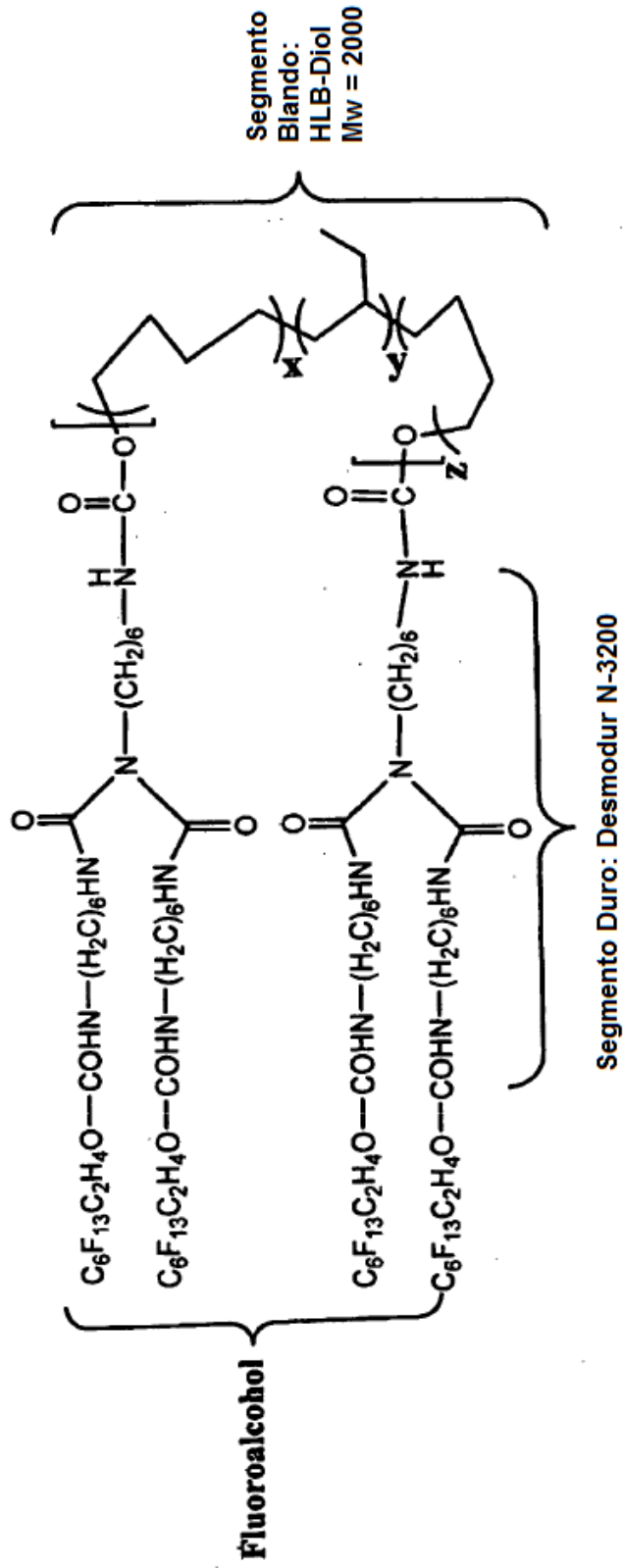
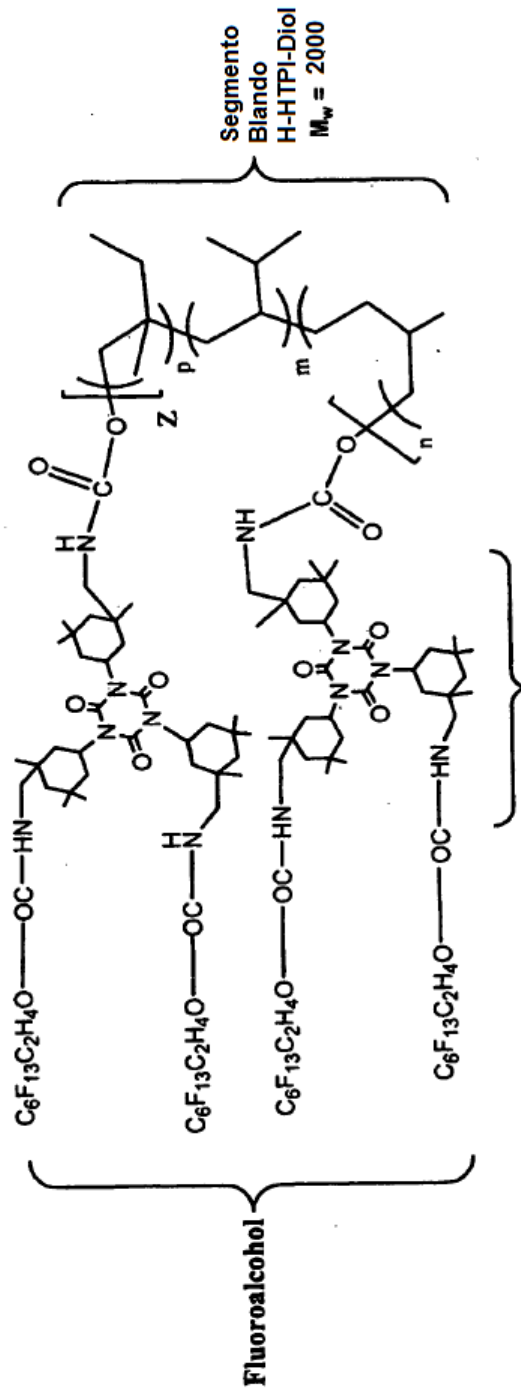


Figura 17

XIII-d

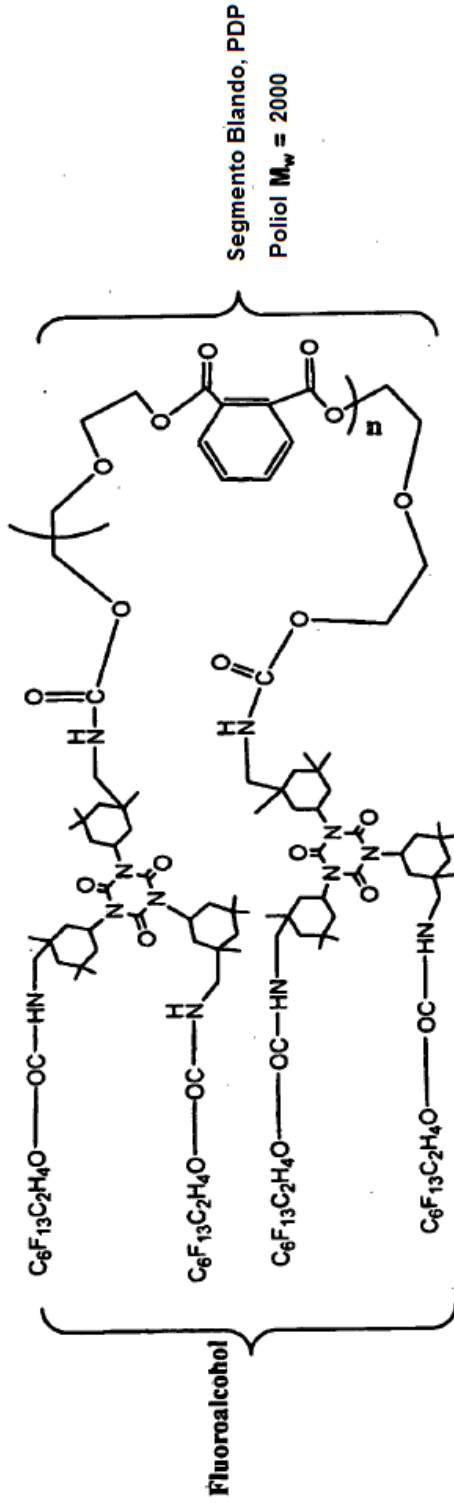
H-HTPI = Polisopreno Diol terminado en Hidroxilo Hidrogenado



Desmodur Z4470 IPDI Isocianurato Trimer-segmento duro

Figura 18

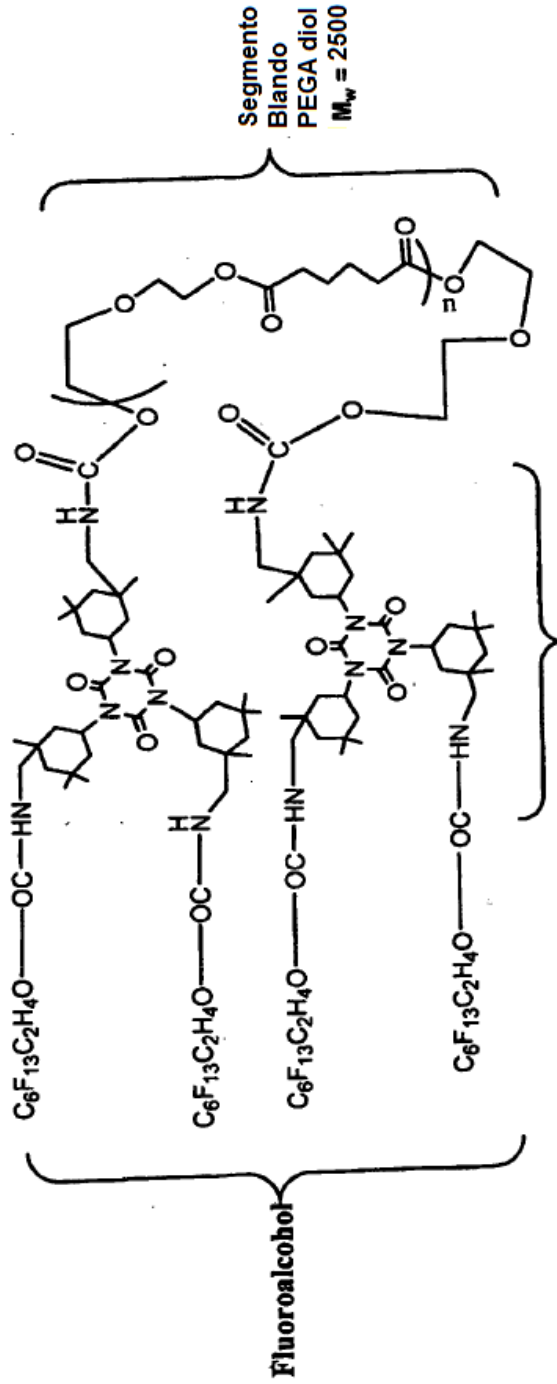
XIV-a
 PDP = (Ester de Poliéster de dietilenglicol-Anhidrido Orto Ftálico) Diol



Desmodur Z4470 IPDI Isocianurato Trimerico - segmento duro

Figura 19

XIV-b
 PEGA = Poli(dietilen glicol) adipato diol



D Desmodur Z4470 IPDI Isocianurato Trimerico - segmento duro

Figura 20A

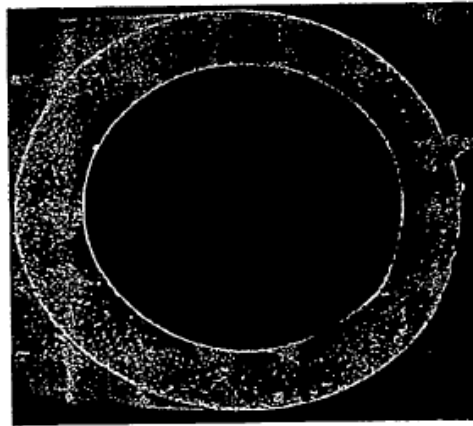


Figura 20B

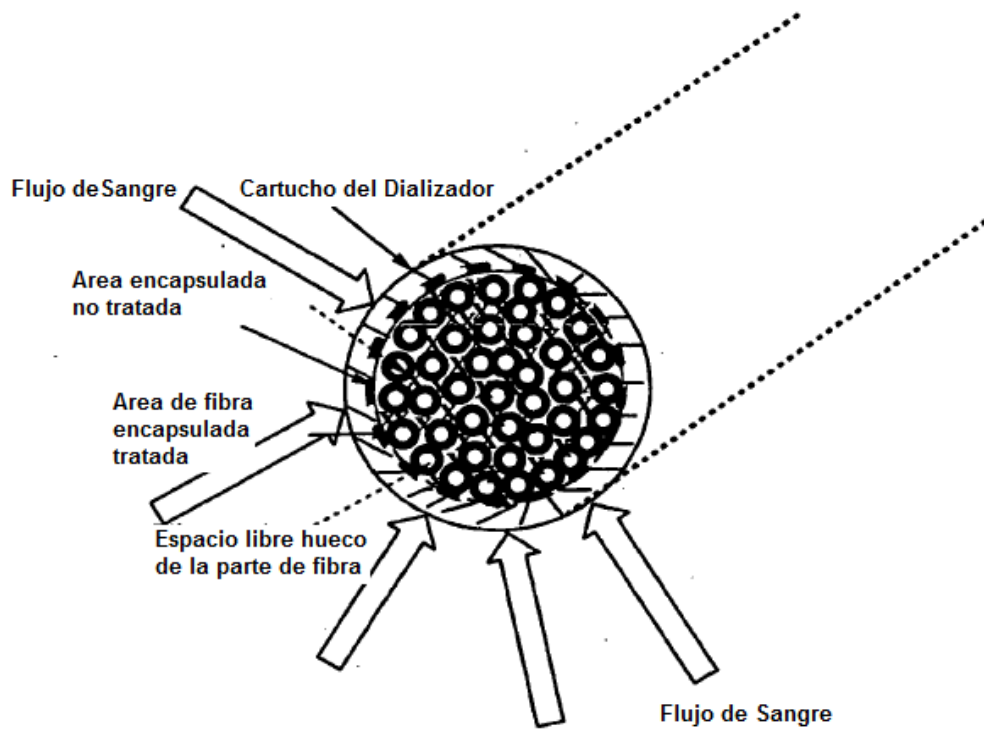


Figura 21

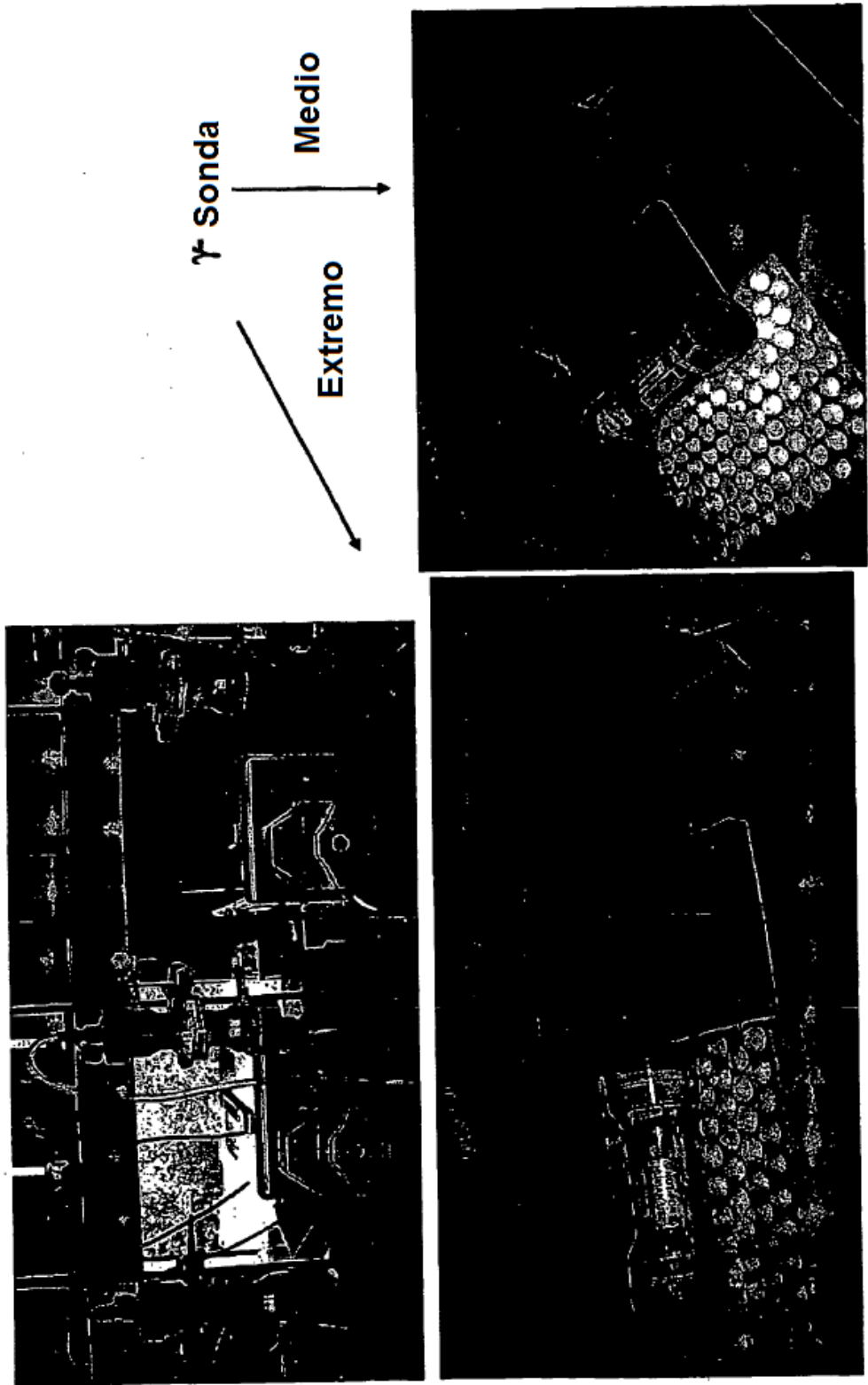


Figura 22

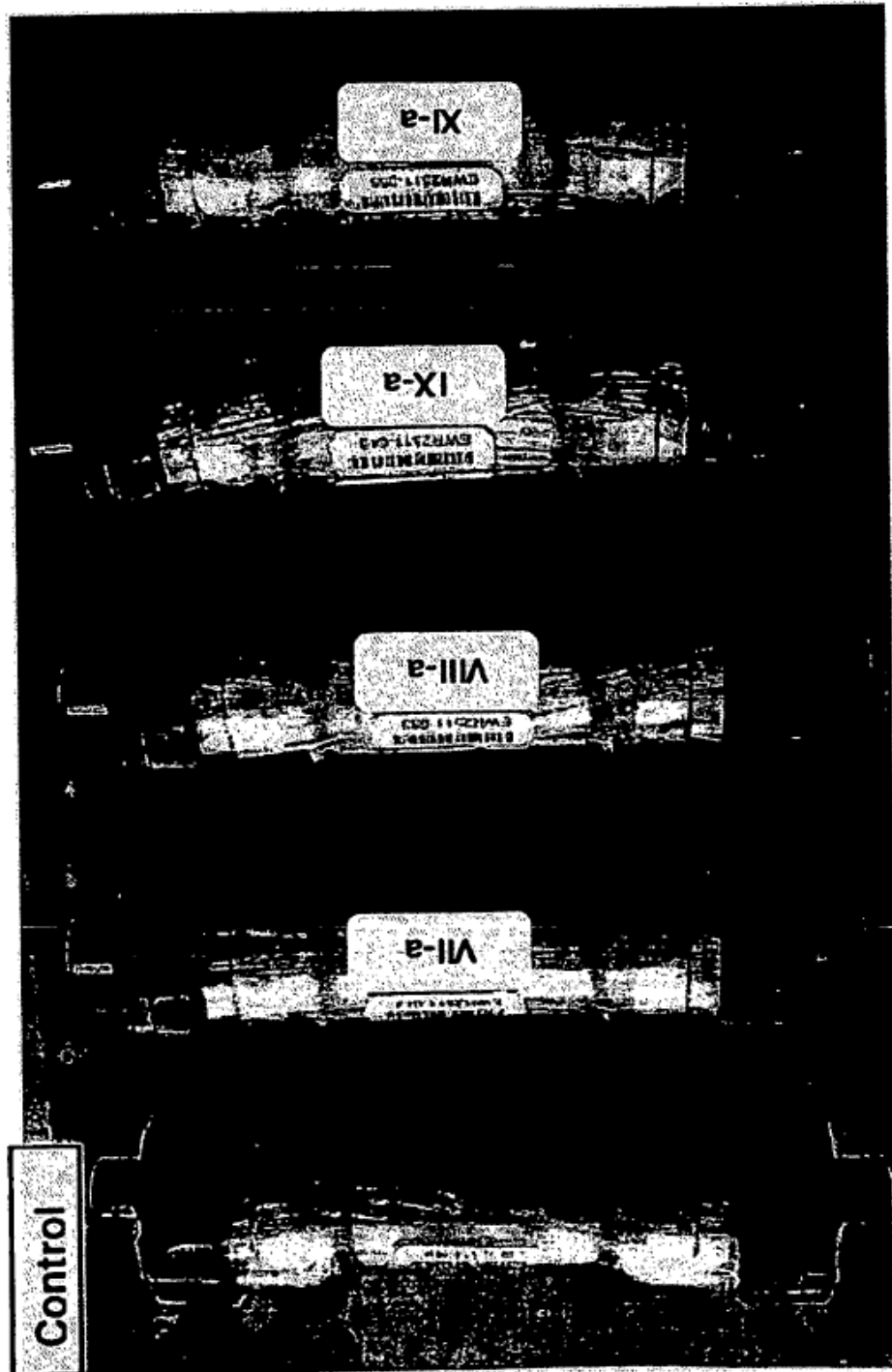


Figura 23

Cambio promedio en Pr: Control vs. VII-a y XI-a (n = 6)
Conteo Promedio Gama/10: Control vs. VII-a y XI-a (n = 6)

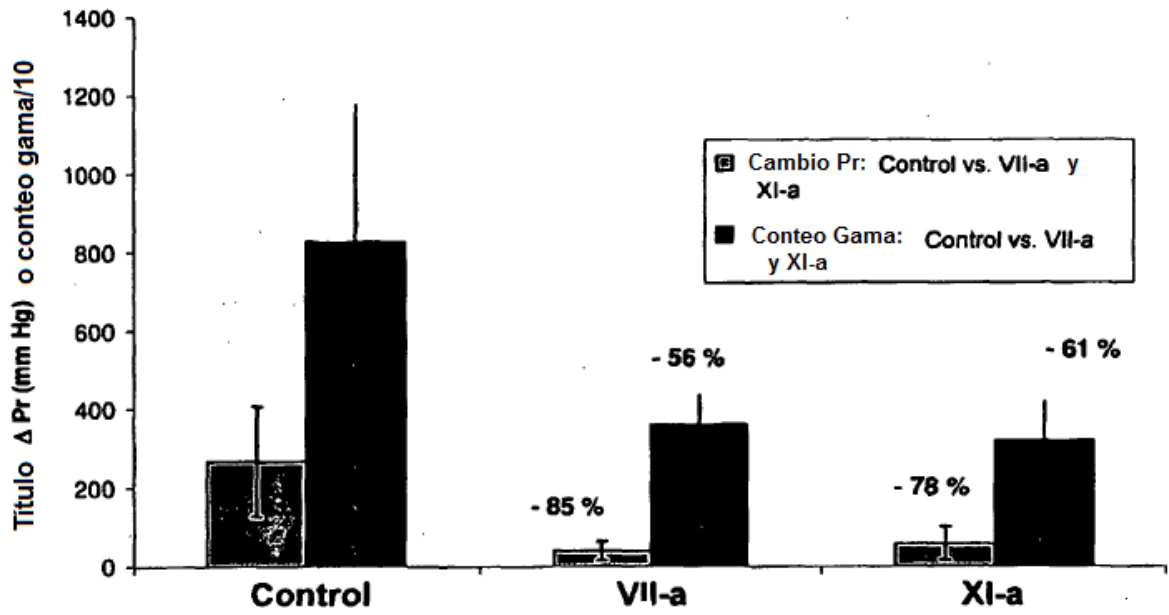


Figura 24A

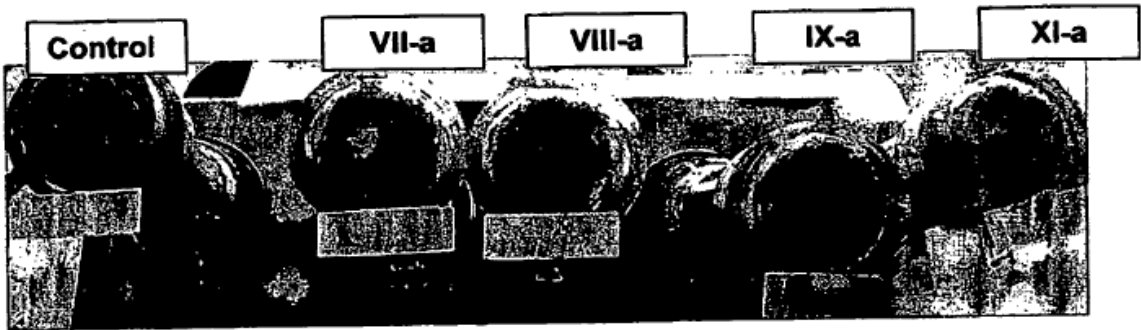


Figura 24B



Figura 25A



Figura 25B



Figura 25C



Figura 26A

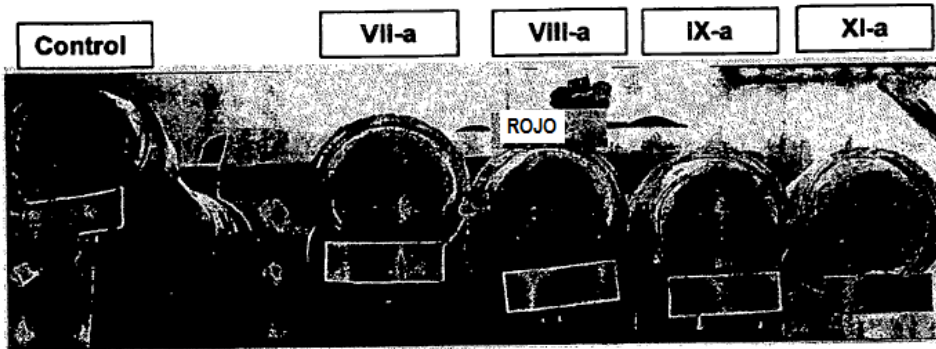


Figura 26B

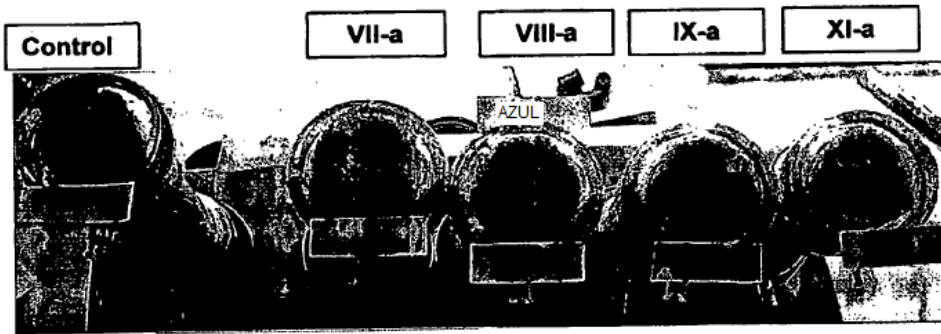


Figura 26C

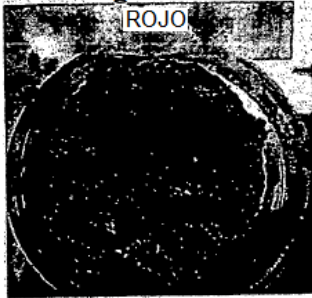
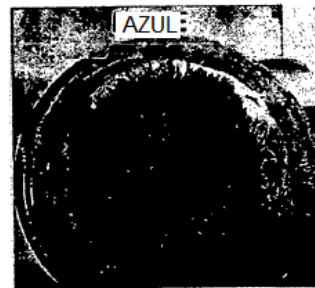


Figura 26D



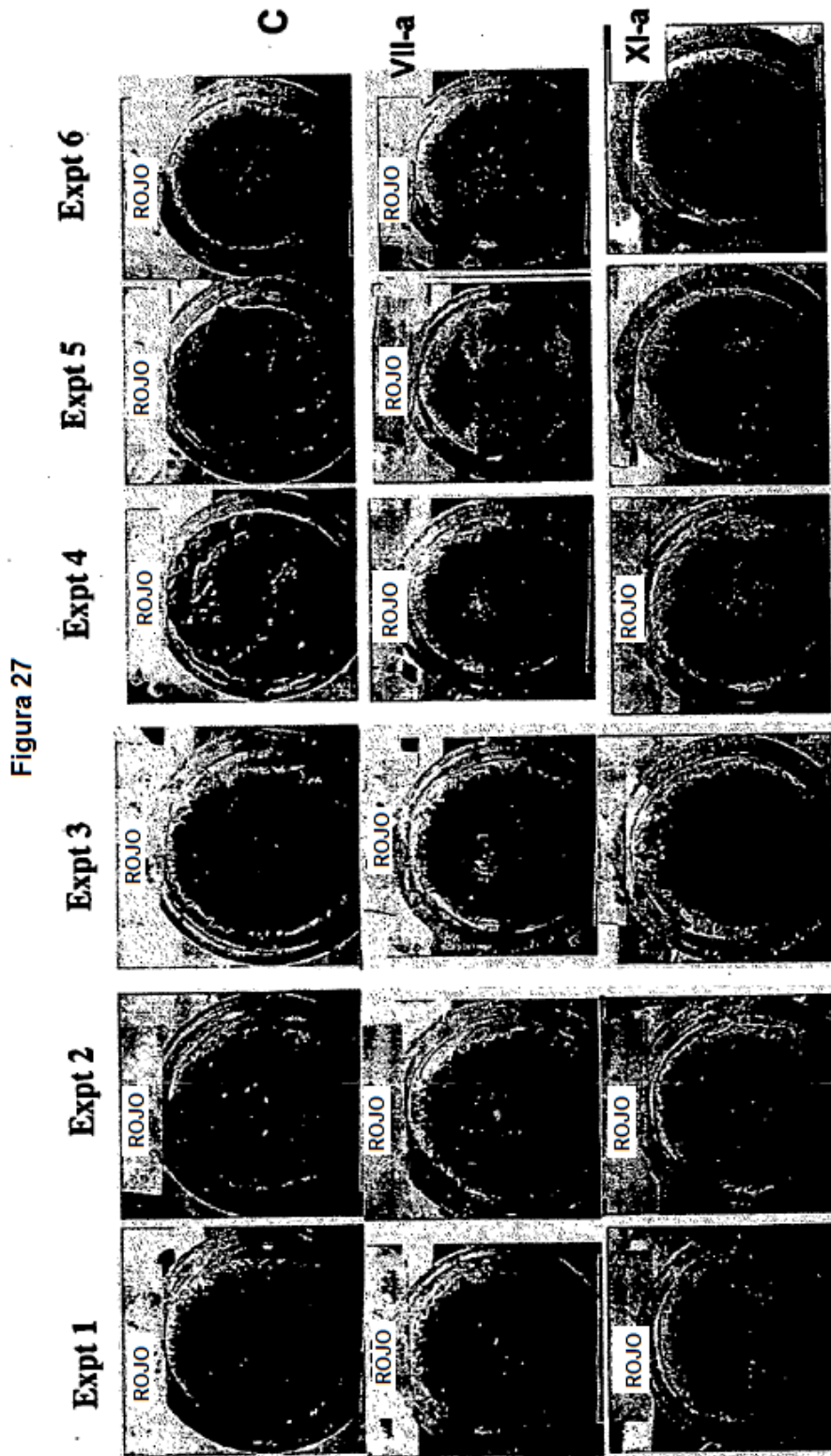


Figura 28A

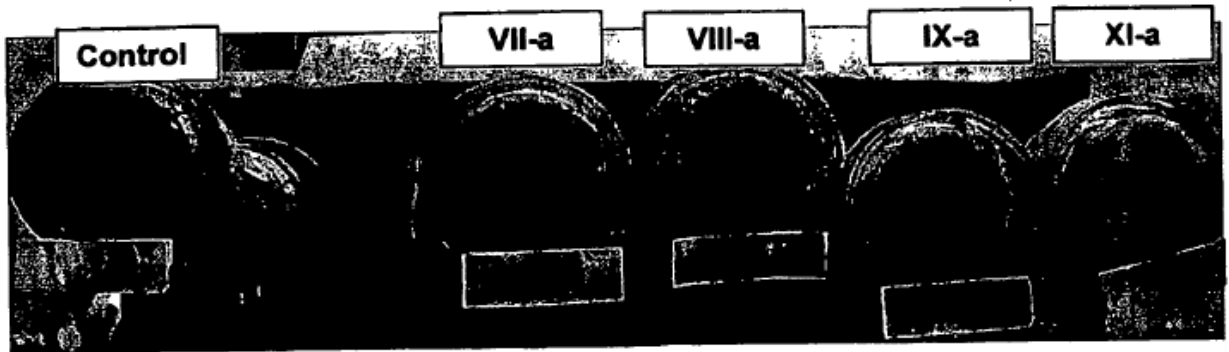


Figura 28B

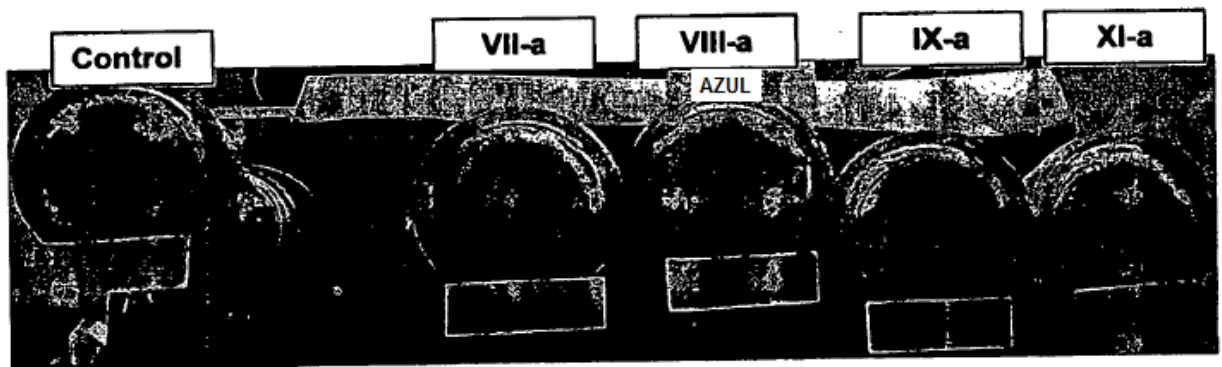


Figura 29A

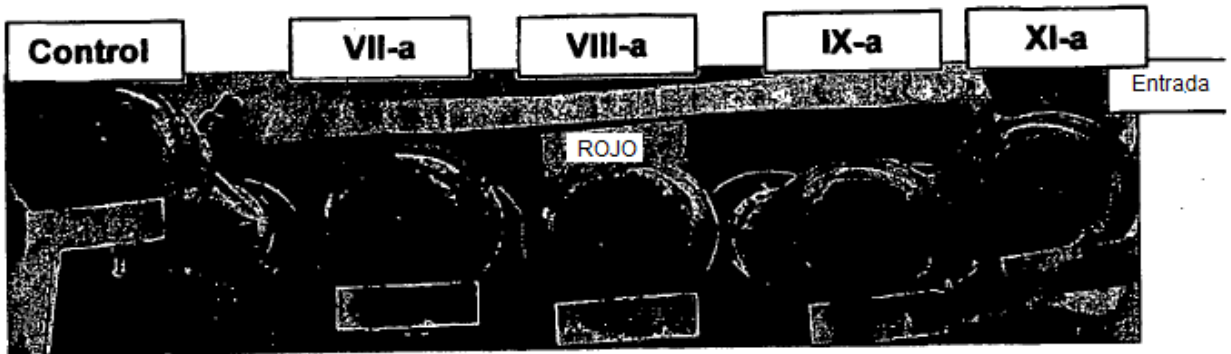


Figura 29B

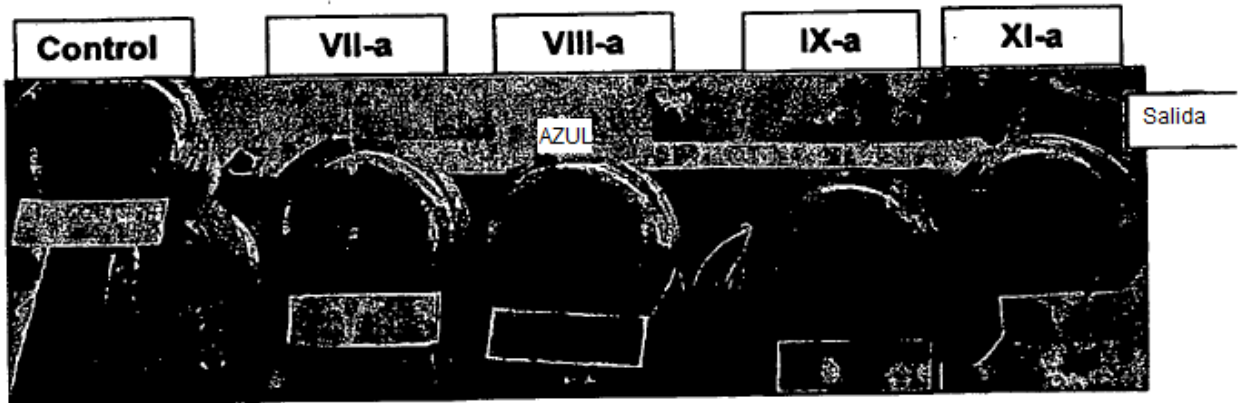


Figura 30A

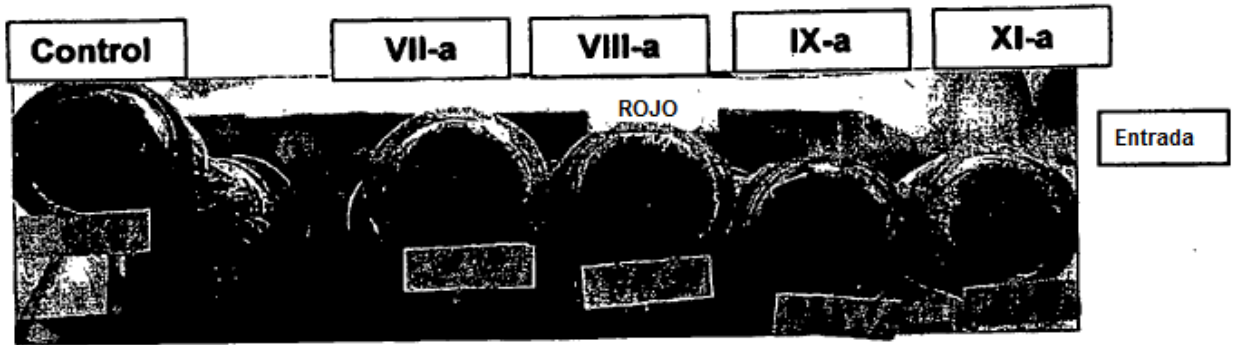


Figura 30B



Figura 31A

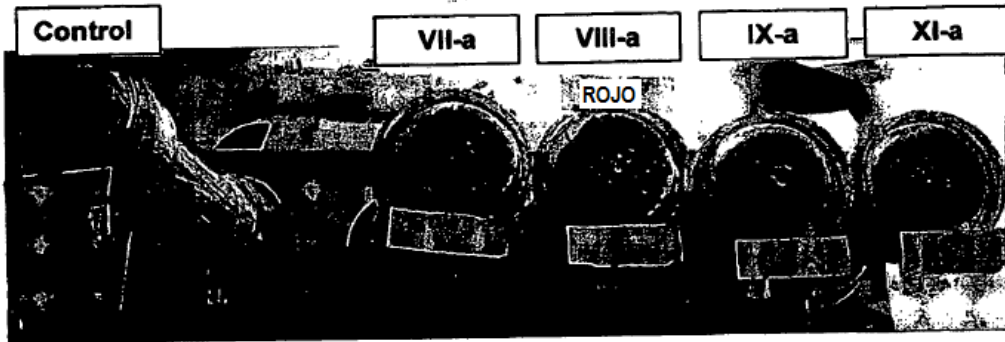


Figura 31B

