

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 510**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2012** E 12194166 (0)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017** EP 2735326

54 Título: **Sistema de soporte hepático**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2017

73 Titular/es:

GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
P.O. Box 10101
220 10 Lund, SE

72 Inventor/es:

FLIEG, RALF;
ALDINGER, STEPHAN;
STORR, MARKUS y
KRAUSE, BERND

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 510 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

Sistema de soporte hepático

Campo técnico

5 La presente descripción se refiere a un sistema artificial, extracorpóreo, para la sustitución y/o asistencia del hígado, que comprende un dispositivo de diálisis hepática para llevar a cabo la hemodiálisis en un paciente que sufre insuficiencia hepática, que se caracteriza por que comprende un primer dializador de membrana de fibra hueca estándar que no permite el paso de una cantidad esencial de albúmina a lo largo de la pared de la membrana y que se perfusiona con la sangre del paciente, y un segundo dializador de membrana de fibra hueca que permite el paso de cantidades esenciales pero definidas de albúmina a través de la pared de la membrana y que recibe la sangre del primer hemodializador estándar, y en el que el espacio del filtrado está cerrado desde el espacio de la luz de las fibras huecas y está poblado de material adsorbente que puede comprender uno o más adsorbentes diferentes. El sistema se puede usar para el tratamiento de insuficiencia hepática aguda e insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Descripción de la técnica relacionada

15 Existe la necesidad de desarrollar o mejorar sistemas y dispositivos artificiales para la sustitución y/o asistencia del hígado que se usen para apoyar a pacientes con función al límite de su hígado hasta que su hígado se regenera o hasta que se obtiene un hígado donante para el trasplante. En la técnica anterior se conocen varios sistemas que sirven para este fin. En principio, tal soporte hepático, también denominado a menudo como diálisis hepática, es un tratamiento de detoxificación, y se usa para pacientes con diversos trastornos hepáticos, tales como, por ejemplo, 20 síndrome hepatorenal, hepatopatía crónica descompensada, insuficiencia hepática aguda, disfunción del injerto tras el trasplante hepático, insuficiencia hepática tras cirugía del hígado, insuficiencia hepática secundaria, insuficiencia multiorgánica, o prurito intratable en colestasis. Es similar a hemodiálisis, y se basa en los mismos principios. En el documento US 2008/185322 y en el documento GB 1470206 se describen dos dispositivos basados en estos principios. Al igual que un dispositivo hepático bioartificial, es una forma de soporte hepático extracorpóreo artificial.

25 El denominado síndrome hepatorenal (HRS) es una afección médica potencialmente mortal que consiste en un deterioro rápido de la función renal en individuos con cirrosis o insuficiencia hepática masiva. El HRS es habitualmente mortal a no ser que se lleve a cabo un trasplante hepático, aunque diversos tratamientos, tales como la diálisis, pueden evitar el avance de la afección.

30 El HRS puede afectar a individuos con cirrosis (independientemente de la causa), hepatitis alcohólica grave, o insuficiencia hepática masiva, y habitualmente se produce cuando la función hepática se deteriora rápidamente debido a una lesión aguda tal como una infección, hemorragia en el tubo digestivo, o uso excesivo de medicaciones diuréticas. El HRS es una complicación relativamente común de la cirrosis, que aparece en el 18% de cirróticos dentro del año de su diagnóstico, y en el 39% de los cirróticos dentro de los cinco años de su diagnóstico. Se cree que el deterioro de la función hepática provoca cambios en la circulación que suministra a los intestinos, alterando el flujo sanguíneo y el tono de los vasos sanguíneos en los riñones. La insuficiencia renal de HRS es una consecuencia de estos cambios en el flujo sanguíneo, en vez de un daño directo al riñón. Se han definido dos formas de síndrome hepatorenal: el HRS de tipo 1 supone una disminución rápidamente progresiva en la función renal, mientras que el HRS de tipo 2 está asociado con ascitis (acumulación de fluido en el abdomen), que no mejora con medicaciones diuréticas estándar.

40 Por ejemplo, el riesgo de muerte en síndrome hepatorenal es muy elevado; la mortalidad de los individuos con HRS de tipo 1 es alrededor de 50% a lo largo del corto plazo. La única opción de tratamiento a largo plazo para la afección es el trasplante de hígado. Como opción de tratamiento a corto plazo antes del trasplante, la diálisis hepática puede resultar ser vitalmente importante para el paciente.

45 Un aspecto crítico del síndrome clínico en insuficiencia hepática es la acumulación de toxinas no aclaradas por el hígado que falla. En base a esta hipótesis, la eliminación de sustancias lipófilas, unidas a albúmina, tales como bilirrubina, ácidos biliares, metabolitos de aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena media, y citocinas, debería de ser beneficioso para el curso clínico de un paciente con insuficiencia hepática.

50 En los sistemas de diálisis hepática, tales como el sistema MARS[®], la sangre es limpiada en un circuito extracorpóreo que es una combinación tanto de diálisis renal como hepática. Los métodos consolidados para la diálisis renal sola no son aplicables para la insuficiencia hepática, debido a que la diálisis renal elimina solamente toxinas solubles en agua. El hígado elimina normalmente toxinas unidas a albúmina. La albúmina es una proteína encontrada en la sangre que porta sustancias insolubles en agua, incluyendo toxinas. Por esta razón, los sistemas como el sistema MARS[®] hacen uso de albúmina humana exógena para limpiar la sangre, debido a que la albúmina elimina las toxinas que se unen a la albúmina endógena en la sangre que la disolución acuosa en la diálisis renal no puede eliminar, tal como bilirrubina no conjugada, ácidos biliares, aminoácidos y ácidos grasos hidrófobos. Una porción significativa de toxinas son moléculas solubles en agua de peso molecular bajo y medio, cuya concentración se puede incrementar por la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal. Estas moléculas se pueden eliminar de forma eficaz mediante hemodiálisis. De este modo, se piensa que el sistema MARS[®] sustituye a la función

destoxificadora del hígado con respecto a toxinas solubles en agua y unidas a albúmina. Los principios de este sistema ya se describieron en el documento EP 0615780 A1.

La sangre del paciente en el actual sistema MARS[®] se hace pasar a un hemodializador de membrana de fibra hueca. El lado del dializado del dializador proporciona una albúmina humana limpia que actúa como un dializado. A medida que la sangre del paciente se mueve a lo largo de la membrana, las toxinas solubles en agua y unidas a proteína en la sangre son transportadas a través de la membrana y en la disolución de albúmina del dializado al otro lado. La membrana es impermeable a albúmina y a otras proteínas valiosas tales como hormonas y factores de coagulación, manteniéndolas en la circulación del paciente. La sangre limpia vuelve entonces al paciente. Mientras, la disolución de albúmina que porta las toxinas se recicla haciéndola pasar primero a través de un dializador de bajo flujo. Este proceso elimina sustancias solubles en agua de la disolución de albúmina. La albúmina se hace pasar entonces a través de un adsorbente de carbono activado, y, tras pasar un filtro que elimina las partículas de carbono, pasa a través de un intercambiador de aniones que elimina las toxinas unidas a albúmina. La albúmina reciclada puede entrar entonces nuevamente al dializador y unirse nuevamente a toxinas que de este modo se pueden eliminar de la sangre del paciente. El sistema MARS[®], aunque es eficaz, es relativamente complejo, y requiere que se alimente albúmina exógena al sistema, lo que también hace al sistema comparativamente caro.

Otro sistema de soporte hepático conocido, el sistema Prometheus[®] (FPSA, separación fraccionada de plasma y adsorción) se basa en la separación fraccionada de plasma a través de un filtro permeable a albúmina (AlbuFlow[®]) y una diálisis de flujo elevado en el circuito sanguíneo. El sistema utiliza una membrana denominada AlbuFlow[®], que es permeable para proteínas más grandes tales como albúmina. En este sistema, la sangre se bombea primeramente a través del filtro AlbuFlow[®], que retiene células sanguíneas y moléculas proteicas grandes. El líquido sanguíneo, o plasma, junto con albúmina y moléculas proteicas más pequeñas, se alimenta entonces a través de dos adsorbentes que separan toxinas de la albúmina y se unen a ellas. Tras la adsorción el plasma sanguíneo con la albúmina destoxificada se une con las células de la sangre retenidas por el filtro AlbuFlow. Finalmente, la sangre es dializada para eliminar las toxinas solubles en agua restantes, y la sangre filtrada se reintroduce entonces en el paciente. El sistema no requiere albúmina exógena en el circuito secundario, puesto que la albúmina endógena entra al circuito secundario vía la membrana AlbuFlow[®]. Aun así, el sistema Prometheus[®] requiere el fraccionamiento del plasma, y también engloba varios componentes, haciendo también a este sistema relativamente complejo.

Otro enfoque, que se denomina "SEPET", se basa en la filtración selectiva del plasma, que implica eliminar de la sangre del paciente una fracción plasmática específica que contiene sustancias (incluyendo sustancias tóxicas) dentro de un intervalo de pesos moleculares específico. El método se ha descrito, por ejemplo, en el documento WO 2004/014315 (A2).

Sería extremadamente deseable reducir la complejidad de los sistemas existentes respectivos y/o mejorar la eficiencia de la eliminación de las toxinas hepáticas, especialmente con respecto a la eliminación de ciertas moléculas indeseadas, tales como bilirrubina no conjugada, ácidos biliares y/o IL-6. Sería especialmente importante idear un método o dispositivo que permita la eliminación eficiente de toxinas hepáticas unidas a proteína. Se sabe que los sistemas actuales tienen limitaciones con respecto a su comportamiento de eliminación con respecto a toxinas fuertemente unidas, tales como bilirrubina no conjugada. También, la acumulación de citocinas proinflamatorias en insuficiencia hepática aguda está asociada con una elevada mortalidad. Se sabe que IL-6, IL-1 β y TNF inducen inflamación necrótica masiva del tejido hepático.

Los solicitantes han desarrollado ahora un dispositivo para el tratamiento de insuficiencia hepática que es simple y que es capaz de dispensarse con fraccionamiento del plasma, albúmina exógena y componentes extras tales como cartuchos de adsorbentes, y al mismo tiempo logra un comportamiento de eliminación significativamente mejorado para una variedad de toxinas hepáticas. En una primera etapa, la sangre del paciente se perfusiona a través de un hemodializador estándar, tal como, por ejemplo, un dializador de flujo elevado como se conoce en la técnica. Esta primera etapa, que en principio también se puede llevar a cabo como una segunda etapa, sirve para eliminar toxinas solubles en agua, que ya reduce la carga de toxinas en la sangre, la cual se perfusiona entonces a través de un segundo dializador que se centra en la adsorción de toxinas que no serían eliminadas eficientemente mediante hemodiálisis estándar. En una segunda etapa, opcionalmente también en una primera etapa, la sangre limpia que ha abandonado el primer dializador entra en las fibras huecas del segundo dispositivo de filtro, que comprende una membrana que permite el paso de una cantidad esencial pero limitada de albúmina a través de la pared de la membrana. La albúmina, que junto con toxinas unidas a ella y componentes más pequeños de la sangre que no se podrían eliminar mediante el dializador de flujo elevado, pasa al espacio del filtrado del dializador, se pone en contacto allí con ciertos adsorbentes que pueblan el espacio del filtrado del dispositivo y que sirven para eliminar toxinas unidas a proteína, toxinas hidrófobas y toxinas solubles en agua, todas las cuales se pueden denominar genéricamente como "toxinas hepáticas". El espacio del filtrado está en comunicación fluida solamente con el espacio de la luz de las fibras huecas. En consecuencia, todos los componentes que no fueron adsorbidos o unidos por el material en partículas en el espacio del filtrado pueden entrar nuevamente al espacio de la luz de las fibras huecas y abandonar el dializador junto con la sangre, y se pueden devolver directamente al paciente.

El nuevo dispositivo de diálisis hepática combina así las funciones de varios de los componentes mencionados anteriormente de los sistemas conocidos. Al mismo tiempo, el nuevo dispositivo es capaz de mejorar

significativamente la eficiencia de destoxicación del sistema. En particular, las toxinas hepáticas fuertemente unidas a albúmina, tales como bilirrubina no conjugada, ácido biliar y citocinas inflamatorias tales como interleucina 6 (IL-6), son eliminadas con una mayor eficiencia. El dispositivo además no requiere ninguna máquina de diálisis específicamente adaptada. La invención proporciona así un sistema mejorado y al mismo tiempo menos complejo para la eliminación de toxinas hepáticas, específicamente toxinas hepáticas unidas a albúmina, de la sangre en sistemas de soporte hepático extracorpóreos para el tratamiento de insuficiencia hepática.

Los módulos del filtro de fibras huecas, que comprenden material en partículas en el lado del filtrado, son conocidos en la técnica. Los ejemplos para dispositivos que hacen uso de este principio se describen, por ejemplo, en el documento US 2011/0218512 A1, que se refiere a métodos de terapia antiviral que comprenden hacer pasar sangre o plasma a través de un dispositivo de hemodiálisis de afinidad por lectina. En el dispositivo, la sangre se hace pasar a través de la luz de una membrana de fibras huecas, en la que las lectinas están situadas en el espacio extraluminar del cartucho, que acepta e inmoviliza los virus. El documento US 2009/0304677 A1 se refiere a métodos para eliminar de la sangre partículas microvesiculares tales como exosomas, en los que, en una realización específica, la sangre se hace pasar a través de un circuito de circulación extracorpórea que usa un cartucho de fibras huecas. Sin embargo, hasta ahora no se han conocido tales dispositivos de filtro que combinen membranas de fibras huecas específicas que permitan pasar una cantidad definida de albúmina a través de la pared de la membrana, por un lado, y por otro lado, material activo, en partículas, en el lado del filtrado de la membrana, combinando así, en un dispositivo, varias funcionalidades que de otro modo han de ser prestadas con varios dispositivos.

También, aunque se conocen en la técnica ciertos sistemas de diálisis hepática que sirven para eliminar ciertas toxinas que van de la mano con la insuficiencia hepática, no se han conocido sistemas tales que combinen dializadores estándar de flujo elevado en línea con un dializador integrado tal como se describe después, ambos situados en el circuito de la sangre. La presente invención describe tales dispositivos por primera vez, y también describe su uso en terapias de soporte hepático.

Sumario

La presente invención se refiere a un sistema de soporte hepático nuevo y mejorado para el tratamiento de insuficiencia hepática. El sistema de soporte hepático es un sistema extracorpóreo que comprende componentes para llevar a cabo la hemodiálisis en un paciente que sufre insuficiencia hepática y se caracteriza por que comprende un primer dializador (1) de membrana de fibras huecas estándar que no permite el paso de una cantidad esencial de albúmina a través de la pared de la membrana y que se perfusiona con la sangre del paciente, y un segundo dializador (2) de membrana de fibras huecas que permite el paso de ciertas cantidades definidas de albúmina a través de la pared de la membrana, en el que el espacio del filtrado está cerrado desde el espacio de la luz de las fibras huecas y está poblado por material en partículas que comprende uno o más adsorbentes diferentes.

La presente invención también se refiere a un dializador (2) de membrana de fibras huecas (véanse las Fig. 1 y 2) para el tratamiento extracorpóreo de sangres o productos de la sangre (denominados aquí generalmente y de forma común como "sangre", si no se indica de otro modo), que comprende un alojamiento de filtro cilíndrico, un haz de membranas (3b) de fibras huecas esencialmente paralelas, que pueden ser rectas u onduladas y que se distribuyen longitudinalmente en el alojamiento, un espacio (4b) del filtrado, que está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas y que opcionalmente está en comunicación fluida con un medio (10b) de entrada y opcionalmente un medio (11b) de salida. El espacio (4b) del filtrado está poblado de material (5) en partículas que comprende uno o más adsorbentes que sirven para unir o adsorber, desde el permeado que ha pasado la pared de la membrana de fibras huecas, toxinas que se acumulan en casos de insuficiencia hepática. El dializador comprende además un medio (7b) de entrada para alimentar la sangre que se puede recibir desde el paciente o desde el hemodializador (1) al espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas, y un medio (8b) de salida para eliminar la sangre tratada desde la luz de las membranas (3) de fibras huecas, que entonces se devuelve al paciente o se hace pasar al dializador (1).

La presente invención también se refiere a mejorar la eliminación de compuestos indeseados de la sangre, en casos de insuficiencia hepática, con un sistema de soporte hepático según la invención. Esto se logra incorporando en el dializador (2) de membrana de fibras huecas una membrana (3b) que se caracteriza por un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 170 y 320 kD, y por un comienzo de retención del peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 10 y 20 kD. Tal membrana permitirá que una cantidad suficiente de albúmina y cualquier toxina que pueda estar unida a ella pase la pared de la membrana y entre en contacto con el material (5) en partículas que puebla el espacio (4b) del filtrado del dializador. El permeado limpio, que comprende, por ejemplo, la albúmina sin esencialmente toxinas unidas a ella, puede abandonar el espacio del filtrado al volver a entrar al espacio de la luz de las membranas de fibras huecas, desde donde puede abandonar el dializador (2) a través del medio (8b) de salida, y se puede devolver al paciente.

La presente invención también se refiere a un dializador (2) de membrana de fibras huecas, en el que la membrana permite el paso de sustancias que tienen un peso molecular de hasta 45 kD con un coeficiente de tamizado medido según ISO 8637 en sangre completa de entre 0,1 y 1,0. La membrana permite el paso de albúmina que tiene un peso molecular de alrededor de 68 kD con un coeficiente de tamizado de entre 0,1 y 0,3 según ISO8637 con plasma

bovino (60 g/l), 37°C, Q_B max y UF 20%. Según una realización de la invención, el coeficiente de tamizado de la albúmina es alrededor de 0,2.

5 La presente invención también se refiere a un dializador (2) de membrana de fibras huecas, en el que la membrana tiene un coeficiente de tamizado para albúmina de entre 0,05 y 0,2 según ISO8637 con plasma bovino (60 g/l), 37°C, Q_B max y UF 20%.

10 La presente invención también se refiere a un dializador (2) de membrana de fibras huecas, en el que la membrana (3b) de fibras huecas permite una ecualización de la concentración esencial de albúmina entre el lado de la sangre y el lado del filtrado del dializador (2) después de entre 0,8 y 1,2 horas de tratamiento a caudales sanguíneos de entre 200 y 500 ml/min. El término "esencial", en este contexto, se refiere al hecho de que tal ecualización de la concentración se puede alcanzar solamente en partes del dializador, es decir, en alrededor del tercio central del dializador.

15 La presente invención también se refiere a un dializador (2) de membrana de fibras huecas, en el que el uno o más adsorbentes en el espacio (4b) del filtrado se escogen del grupo que consiste en material en partículas cargado, hidrófilo y no cargado, hidrófobo. El material cargado comprende partículas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, material de intercambio aniónico o de intercambio catiónico. El material hidrófobo comprende carbono activado, nanotubos de carbono, sílice hidrófoba, polímeros estirénicos, polímeros de polidivinilbenceno, y copolímeros de estireno-divinilbenceno. El material en partículas en el espacio del filtrado puede consistir en uno o más adsorbentes hidrófilos, cargados, o uno o más adsorbentes no cargados, hidrófobos, o puede consistir en una mezcla de uno o más adsorbentes hidrófilos y uno o más adsorbentes hidrófobos.

20 La presente invención también se refiere al uso de un sistema de soporte hepático según la invención para la eliminación de toxinas hepáticas de fluidos en terapias extracorpóreas.

Breve descripción de los dibujos

25 La Figura 1 muestra una representación esquemática de la porción esencial del sistema de soporte hepático de la invención, en la que (2) representa el dializador de membrana de fibras huecas que comprende una membrana (3b) de fibras huecas que permite el paso de cantidades esenciales pero limitadas de albúmina al espacio (4b) del filtrado, que está poblado con uno o más adsorbentes (5). Por razones de claridad, en la Figura solamente se muestra esquemáticamente una fibra. El espacio del filtrado está cerrado desde el espacio de la luz de las fibras huecas. La sangre (6), representada como una flecha de línea continua, que entra al dializador en la entrada (7b), es el retenido de un primer hemodializador (1) estándar, que comprende una membrana de hemodiálisis de flujo elevado estándar para la eliminación de compuestos de pesos moleculares más pequeños y que en consecuencia está perfusionada con una disolución (9) de diálisis, representada como una flecha discontinua, que entra al espacio del filtrado a través de la entrada (10a) y fluye en la dirección opuesta a la dirección de flujo de la sangre dentro del espacio de la luz de las fibras huecas (3a) antes de que abandone el dializador en el puerto (11a) de salida. La sangre tratada abandona el dializador (1) en la salida (8a) y entra subsiguientemente al dializador (2). La albúmina y compuestos más pequeños, que comprenden toxinas hepáticas unidas a albúmina y solubles en agua, que van a ser capturados por el adsorbente en el lado del filtrado, se dejan pasar la membrana del dializador (2). El permeado limpio puede volver a entrar al lado de la luz de las membranas de fibras huecas y abandonar el dispositivo junto con la sangre a través de la salida (8b). En esta Figura, la entrada opcional (10b) y la salida opcional (11b) están cerradas. El dializador (1) de fibras huecas es un dializador estándar que está perfusionado, en el lado del filtrado, con fluido (9) de diálisis, que entra al filtro en el puerto (10a) de entrada y que lo abandona en el puerto (11a) de salida. Las membranas (3a) de fibras huecas del dializador (1), representadas aquí como una sola fibra, no permiten el paso de cantidades esenciales de albúmina, sino que sirven para eliminar de la sangre (6) componentes solubles en agua, que también se van a eliminar de la sangre cuando se usa el dializador para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal.

35 La Figura 2 muestra otra representación esquemática del dializador (2) de membrana de fibras huecas, que es un componente del sistema de soporte hepático extracorpóreo de la invención. El dializador (2) de membrana de fibras huecas que comprende un alojamiento (2b) de filtro cilíndrico, un haz de fibras huecas (3b) esencialmente paralelas distribuidas longitudinalmente en dicho alojamiento (2b), en el que los extremos abiertos de las fibras huecas están en comunicación fluida con un medio de entrada (7b) y un medio de salida (8b), y en el que los extremos están embebidos en un compuesto sellante (2c) de manera que los extremos abiertos de las fibras huecas (3b) se extienden a lo largo del compuesto sellante (2c). El dializador comprende además un espacio (4b) del filtrado, que está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas. El espacio (4b) del filtrado puede estar opcionalmente en comunicación fluida con un medio de entrada (10b) y un medio de salida (11b) para eliminar el permeado del alojamiento (2b), pero generalmente estará cerrado. El espacio (4b) del filtrado está poblado homogéneamente con material adsorbente en partículas (5) que es capaz de interaccionar con los componentes del permeado, por ejemplo con toxinas hepáticas que pueden no estar unidas o pueden estar unidas a albúmina. En la presente representación, la sangre (6) que procede del paciente entra al dializador (2) en la entrada (7b), y abandona el dializador (2) en la salida (8b). La entrada (10b) y la salida (11b) opcionales están cerradas.

La Figura 3 muestra una representación muy esquemática del sistema de soporte hepático de la presente invención. La sangre se extrae del paciente (12) para su tratamiento extracorpóreo. En la presente Figura, la sangre entra primeramente al dializador (1), y después perfunde el dializador (2). Los dializadores (1) y (2) de membrana de fibras huecas se describen con más detalle en la Figura 1. La máquina de diálisis usada en el sistema se presenta como (13).

La Figura 4 muestra un dispositivo (14) de llenado que se puede usar para llenar el material adsorbente en un dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención. El dializador se puede situar en el soporte (17) del dispositivo, que puede tener una ranura (18) para alojar el puerto (11b) de salida y opcionalmente también el puerto (10b) de entrada del módulo del filtro. El soporte (17) está fijado a una unidad (15) rotable, que está en comunicación con un vibrador lineal neumático (16). El vibrador (16) se puede mover en vaivén dentro de las ranuras (16a) y (16b), ajustando de ese modo el desplazamiento angular de la unidad (15) rotable y el soporte (17). La unidad (15) rotable, junto con el soporte (17), se diseña como un elemento móvil que se puede mover en vaivén alrededor de esencialmente el eje longitudinal del módulo. El dispositivo (14) de llenado se puede diseñar para permitir una colocación vertical (90°) del módulo del filtro durante el llenado (Fig. 5B) o una inclinación del módulo del filtro (Fig. 5A), dependiendo del proceso de llenado (seco o suspensión) y de las características del adsorbente.

La Figura 5 muestra una representación esquemática del procedimiento para el llenado en suspensión de un módulo del filtro con material en partículas, en el que el filtro (2) se mantiene en una posición vertical (90°) y la suspensión del material en partículas se introduce en el espacio del filtrado vía el puerto de salida (11b). Se habilita un impactador (20) y un vibrador (16). La suspensión se bombea en (Q_{Rez}) desde un tanque (21) de alimentación que está equipado con un agitador (24). El disolvente abandona el módulo en el puerto (8b) de entrada tras haber pasado la pared de la membrana, mientras que el material en partículas permanece en el espacio del filtrado, y el disolvente se bombea (Q_{Bout}) al tanque (22) receptor. El disolvente se puede bombear nuevamente (Q_{Bin}) al módulo vía el puerto (7b) de entrada a fin de ayudar al proceso de llenado, en el que se usa una unidad (23) de desaereación, que está en comunicación con una bomba (19b) de vacío, para evitar la introducción de burbujas de aire. El puerto (10b) de entrada está cerrado.

La Figura 6 muestra un montaje para el ensayo in vitro del sistema de soporte hepático según la invención. El montaje es recirculante y comprende, por ejemplo, una máquina de diálisis PrismafleX® (Gambro Lundia AB, Suecia) (25), y una unidad (30) de calentamiento de la sangre, que se ajusta a 38°C. Para proporcionar el dializador (1), se usa un conjunto oXiris®, que está conectado a un Prototipo (dializador (2)) según el Ejemplo 2. El sistema comprende además un conjunto (26) de disoluciones de ensayo, que consiste en plasma humano que está complementado con bilirrubina conjugada y no conjugada, ácido quenodesoxicólico, creatinina y cloruro de amonio (véase el Ejemplo 3), que se calienta en un baño de agua (27) a alrededor de 37°C con un calentador (29). El conjunto se agita con la ayuda de un agitador magnético (28). Se pueden tomar muestras en B_{in} , B_{ZW} o B_{out} , a fin de medir la concentración de las sustancias de ensayo antes, durante y después de haber pasado los dializadores.

La Figura 7 muestra los resultados para la eliminación de creatinina que se han obtenido en el Ejemplo 3 con un montaje de ensayo según la Figura 6. La Figura 7A representa la eliminación total de creatinina en mg después de 4, 8 y 10 horas. La Figura 7B muestra los datos de aclaramiento para creatinina en ml/min. Se muestran diversas ventanas de tiempo para describir las características del aclaramiento del sistema a lo largo del tiempo.

La Figura 8 muestra los resultados para la eliminación de amonio que se han obtenido en el Ejemplo 3 con un montaje de ensayo según la Figura 6. La Figura 8A representa la eliminación total de amonio en mg después de 4, 8 y 10 horas. La Figura 8B muestra los datos de aclaramiento para creatinina en ml/min. Se muestran diversas ventanas de tiempo para describir las características del aclaramiento del sistema a lo largo del tiempo.

La Figura 9 muestra los resultados para la eliminación de ácido quenodesoxicólico (CDCA) que se han obtenido en el Ejemplo 3 con un montaje de ensayo según la Figura 6. La Figura 9A representa la eliminación total de CDCA en mg después de 4, 8 y 10 horas. La Figura 9B muestra los datos de aclaramiento para creatinina en ml/min. Se muestran diversas ventanas de tiempo para describir las características del aclaramiento del sistema a lo largo del tiempo.

La Figura 10 muestra los resultados para la eliminación de bilirrubina que se han obtenido en el Ejemplo 3 con un montaje de ensayo según la Figura 6. Las Figuras 10A y B representan la eliminación total de bilirrubina no conjugada y conjugada en mg después de 4, 8 y 10 horas, respectivamente. La Figura 10C muestran la eliminación total de bilirrubina total en mg después de 4, 8 y 10 horas. Las Figuras 10D, E y F muestran los datos de aclaramiento para bilirrubina no conjugada, conjugada y total en ml/min., respectivamente. Se muestran diversas ventanas de tiempo para describir las características del aclaramiento del sistema.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un sistema de soporte hepático (Fig. 3) para el tratamiento de un paciente que sufre insuficiencia hepática, que se caracteriza por que comprende, en el circuito sanguíneo, un primer dializador (1) de membrana de fibras huecas que no permite el paso de una cantidad esencial de albúmina a través de la pared de la membrana y que se perfusiona con la sangre (6) del paciente que entra al dializador en el puerto (7a) de entrada, y en el que la disolución (9) del dializado se hace pasar en un flujo continuo a través del espacio (4a) del filtrado en una dirección opuesta al flujo sanguíneo dentro de las fibras huecas (3a), y un segundo dializador (2) de membrana de fibras huecas que permite el paso de ciertas cantidades de albúmina a través de la pared de la membrana y que recibe la sangre tratada (6) del paciente (12) o del primer dializador (1) a través del puerto (7b) de entrada, en el que el espacio (4b) del filtrado está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas y no está perfundido por ninguna disolución de diálisis, y en el que un material (5) en partículas, que comprende material hidrófilo y/o hidrófobo, puebla el espacio del filtrado del dializador (2) de membrana de fibras huecas. En principio, es posible pasar en primer lugar la sangre a través del dializador (2) de membrana de fibras huecas y, después, a través del dializador (1) de membrana de fibras huecas. Sin embargo, puede ser ventajoso eliminar en primer lugar las toxinas solubles en agua mediante hemodiálisis estándar, reduciendo de este modo la carga de toxinas de la sangre antes de que entre al dializador (2). El dializador (2) sirve principalmente para eliminar toxinas que surgen típicamente en situaciones de insuficiencia hepática, especialmente toxinas unidas a proteína (unidas a albúmina) que son lipófilas (hidrófobas), y que no se pueden eliminar con sistemas de diálisis que están disponibles para la diálisis renal y la eliminación de toxinas urémicas estándar.

En el contexto de la presente invención, la expresión "cantidades esenciales de albúmina" o "ciertas cantidades de albúmina" significa que la membrana de fibras huecas del dializador (2) permite el paso de albúmina con un coeficiente de tamizado medido según ISO8637 con plasma bovino (nivel proteico 60 g/l), 37°C, Q_B max (generalmente entre 200 y 500 ml/min,) y UF 20%, de entre 0,1 y 0,3. De este modo, la albúmina, junto con las toxinas hepáticas que se pueden unir a ella, entrarán en contacto con el material en partículas en el espacio del filtrado, con lo que dichas toxinas unidas y no unidas se pueden eliminar de forma eficaz. Al mismo tiempo, la membrana (3b) de fibras huecas específica que se usa en el dializador (2) evita el paso de proteínas todavía más grandes, tales como, por ejemplo, factores de coagulación, tal como fibrinógeno, y otros componentes que se deberían de retener esencialmente en la sangre del paciente. El dializador (1) no permite el paso de cantidades esenciales de albúmina a través de la pared de la membrana, lo que significa que el coeficiente de tamizado para la albúmina según se mide según ISO8637 con plasma bovino (nivel proteico 60 g/l), 37°C, está por debajo de 0,01 a Q_{Bmax} y UF20%.

El dializador (1) de membrana de fibras huecas que se usa en un sistema de soporte hepático según la invención puede ser un dializador como se usa actualmente para hemodiálisis, hemofiltración o hemodiafiltración en tratamientos extracorpóreos de pacientes en diálisis renal. Según un aspecto de la presente invención, las membranas de fibras huecas que se pueden usar en un dializador (1) de membrana de fibras huecas son las denominadas membranas de bajo flujo; incluso se da preferencia a los dializadores de membrana de flujo elevado descritos posteriormente más abajo. Los dializadores de bajo flujo se caracterizan generalmente por una menor permeabilidad en comparación con membranas de flujo elevado. Las membranas de bajo flujo se pueden caracterizar por tener un coeficiente UF por debajo de 15 ml/h/mm Hg, y un aclaramiento de β 2-microglobulina por debajo de 10 ml/min. En base a los coeficientes de tamizado de dextrano, las membranas de bajo flujo se pueden caracterizar además por un corte de peso molecular (MWCO) (kg/mol) de 10-20, y un comienzo de retención del peso molecular (MWRO) de entre 2 y 4 kD. El MWRO se define como el peso molecular más bajo para el cual el coeficiente de tamizado es 0,9. La permeabilidad al agua de las membranas de bajo flujo generalmente está en el intervalo de $2\text{-}5 \cdot 10^{-4}$ cm/(bares) (con NaCl al 0,9% en peso a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y Q_B 100-500 ml/min).

Según una realización de la invención, las membranas de fibras huecas que se pueden usar en un dializador (2) de membrana de fibras huecas son las denominadas membranas de flujo elevado. La expresión "flujo elevado" se usa algunas veces de forma indistinta. Las membranas de flujo elevado se caracterizan generalmente por su elevada permeabilidad en comparación con membranas de bajo flujo, que incrementan el aclaramiento in vitro de ciertas moléculas marcadoras tales como vitamina B12 que tiene un peso molecular de alrededor de 1,4 kD. Las membranas de flujo elevado también se caracterizan por su capacidad para eliminar solutos de mayor peso molecular, tal como β 2-microglobulina (11,8 kD). En el contexto de la presente invención, las expresiones "flujo elevado" y "membrana de flujo elevado", respectivamente, se refieren a membranas que tienen un coeficiente UF de >15 ml/h/mm Hg, en las que el coeficiente UF determina la cantidad de presión que se debe de ejercer a través de la membrana de diálisis (presión transmembránica) para generar un volumen dado de ultrafiltrado por unidad de tiempo, un aclaramiento de β 2-microglobulina de >20 ml/min., preferiblemente entre 20 y 40 ml/min. según se mide en HD convencional con Q_B 300-400 ml/min. y Q_D 500 ml/min. para áreas de membrana entre alrededor de 1,7 y 2,1 m², y un coeficiente de transferencia de masa (K_oA) de >450 ml/min. En el contexto de la presente invención, una membrana de flujo elevado se define además mediante una permeabilidad de la membrana al agua de $40\text{-}90 \cdot 10^{-4}$ cm/ (bares) (con NaCl al 0,9% en peso a $37 \pm 1^\circ\text{C}$ y Q_B 100-500 ml/min). La pérdida de albúmina de una membrana de flujo elevado, en el contexto de la presente invención, es $<0,5$ g en HD convencional, después de 4h y Q_B de 250 ml/min. y Q_D 500 ml/min. Las membranas de flujo elevado se caracterizan además por un radio de poros de alrededor de 3,5-5,5 nm, en comparación con membranas de bajo flujo con un radio de poros de alrededor de 2-3 nm, y con membranas de corte elevado con radio de poros de 8-12 nm, como se basa en los coeficientes de tamizado de dextrano determinados como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente US nº 13/477473. En

base a dichos coeficientes de tamizado de dextrano, las membranas de flujo elevado se pueden caracterizar además por un corte de peso molecular (MWCO) (kg/mol) de 25-65 y un comienzo de retención del peso molecular (MWRO) de entre 5 y 10 kD.

5 Los dializadores de flujo elevado y de bajo flujo pueden estar hechos de diversos materiales, que comprenden materiales celulósicos y sintéticos. Según una realización de la presente invención, la membrana de los dializadores (1) de membrana de fibras huecas comprende al menos un polímero hidrófobo y al menos un polímero hidrófilo. Según una realización de la invención, el polímero hidrófobo se escoge del grupo que consiste en poliariletersulfona (PAES), polipropileno (PP), polisulfona (PSU), policarbonato (PC), poliacrilonitrilo (PAN), poliamida (PA), politetrafluoretileno (PTFE), o combinaciones de los mismos, y el al menos un polímero hidrófilo se escoge del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), polialcohol vinílico (PVA), y copolímero de polióxido de propileno y polióxido de etileno (PPO-PEO). Según todavía otra realización de la invención, las membranas de flujo elevado usadas en dializadores (1) de membrana de fibras huecas comprenden un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio, y están opcionalmente recubiertas, en su superficie, con polietilenimina (PEI), preferiblemente PEI de peso molecular elevado, y además pueden tener injertada opcionalmente en ellas heparina.

15 Según una realización de la invención, el dializador (1) comprende una membrana a base de polietersulfona, poliamida, y polivinilpirrolidona, que tiene una estructura de tricapa asimétrica y que muestra una permeabilidad hidráulica (Lp) de alrededor de 5×10^{-4} cm/bares. Tal membrana está contenida, por ejemplo, en filtros vendidos por Gambro Lundia AB con el nombre comercial Polyflux[®] P21L. Otro ejemplo para una fibra que se puede usar en un dializador (1) según la presente invención es una membrana que comprende polietersulfona, poliamida, y polivinilpirrolidona, que tiene una estructura de tricapa asimétrica y que muestra una permeabilidad hidráulica Lp de alrededor de 80×10^{-4} cm/bares. Tal membrana está contenida, por ejemplo, en filtros vendidos por Gambro Lundia AB con el nombre comercial Polyflux[®] P210H. Otro ejemplo para una fibra que se puede usar en un dializador (1) según la invención es una membrana que comprende poliariletersulfona y polivinilpirrolidona, y que tiene una estructura de tricapa asimétrica y que muestra una permeabilidad hidráulica (Lp) de alrededor de 80×10^{-4} cm/bares. Tal membrana está contenida, por ejemplo, en filtros vendidos por Gambro Lundia AB con el nombre comercial Polyflux[®] Revaclear. Según otra realización de la invención, el sistema de soporte hepático de la invención comprende, como dializador (1), el dializador oXiris[™], que comprende una membrana a base de un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio, que tiene una estructura de gel homogénea y está recubierta con polietilenimina y heparina, también disponible de Gambro. Según todavía otra realización de la invención, una membrana que se puede usar en el dispositivo de la presente invención es una membrana obtenida también a partir de un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio, que tiene una estructura de gel homogénea y está contenida en filtros vendidos con el nombre comercial Filtral[®] (Gambro). Según todavía otra realización de la invención, el sistema de soporte hepático de la invención comprende, como dializador (1), el dializador Nephral[®]ST, que comprende una membrana a base de un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio, también disponible de Gambro. Según todavía otra realización de la invención, el sistema de soporte hepático de la invención comprende, como dializador (1), el dializador Evodial[®], que comprende una membrana a base de un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio, que tiene una estructura de gel homogénea y está recubierta con polietilenimina y heparina, también disponible de Gambro. Según todavía otra realización de la invención, el sistema de soporte hepático de la invención puede comprender, como dializador (1), dializadores vendidos por Fresenius Medical Care como FX 80 y FX 100, que comprenden ambos la denominada membrana Helixone[®], o los dializadores Optiflux[®] F180NR o F200NR, dializadores vendidos por Baxter Healthcare Corporation como Xenium XPH 210 o Xenium XPH 190, o los dializadores vendidos por Asahi Kasei Medical Co. como Rexeed-18S y Rexeed-21S.

45 El dializador (2) de membrana de fibras huecas, que se usa en el sistema de soporte hepático según la invención, se caracteriza por que comprende un alojamiento de filtro cilíndrico, un haz de membranas (3b) de fibras huecas esencialmente paralelas distribuidas longitudinalmente en el alojamiento, un espacio (4b) del filtrado, que está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas y que está en comunicación fluida con un medio de entrada (7b) para alimentar sangre al espacio de la luz de las fibras huecas (3b) del dializador y un medio de salida (8b) para eliminar la sangre tratada desde la luz de las fibras huecas (3b), en el que el espacio (4b) del filtrado del dializador (2) está poblado de material (5) en partículas, que comprende al menos un adsorbente. La membrana de fibras huecas del dializador (2) se caracteriza por que es una denominada membrana de corte elevado, que se puede caracterizar generalmente por tener un tamaño promedio de poros en la capa selectiva de la membrana mayor que los tipos de membranas convencionales, tales como membranas de flujo elevado, y, conectado con ello, mayores coeficientes de tamizado para moléculas más grandes. El tamaño medio de poros de una membrana da una indicación del tamaño de la mediana o promedio de los poros en una superficie de la membrana. Se puede referir al radio o al diámetro. También describe el tamaño de partículas que las membranas serán capaces de rechazar o de dejar pasar. Los poros de las membranas tienden a ser más bien no uniformes, y como tales, cualquier suposición de la forma y volumen es principalmente con el fin de hacer un modelo y una interpretación matemáticos. Sin embargo, el tamaño promedio de los poros puede dar una descripción exacta y un análisis cuantitativo de cómo se comportará una membrana en ciertas situaciones. Una membrana de corte elevado, en el contexto de la presente invención, se refiere a membranas que se definen por un tamaño promedio de poros en la capa selectiva de más de 7 nm, en general de entre 8 a 12 nm, según se determina de acuerdo con la siguiente ecuación [1] tomada de Aimar et al.: "A contribution to the translation of retention curves into pore size

distributions for sieving membranes". J. Membrane Sci. 54 (1990)339-354,

$$\alpha = 0,33 \text{ (MM)}^{0,46} \quad [1]$$

y basada en coeficientes de tamizado de dextrano determinados como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente US nº 13/477473, Ejemplo 3.

5 Como se usa aquí, la expresión "coeficiente de tamizado (S)" se refiere a la propiedad física de una membrana para excluir o dejar pasar moléculas de un peso molecular específico. El coeficiente de tamizado en sangre completa, plasma o agua se puede determinar según el estándar ISO8 637, 2010. Explicado de forma simple, el coeficiente de tamizado de una membrana se determina bombeando una disolución de proteína (por ejemplo, plasma bovino o humano) en condiciones definidas (Q_B , TMP y velocidad de filtración) a través de un haz de membranas y determinando la concentración de la proteína en la alimentación, en el retenido y en el filtrado. Si la concentración de la proteína en el filtrado es cero, se obtiene un coeficiente de tamizado de 0%. Si la concentración de proteína en el filtrado es igual a la concentración de la proteína en la alimentación y en el retenido, se obtiene un coeficiente de tamizado de 100%.

15 Según un aspecto de la presente invención, la membrana del dializador (2) de membrana de fibras huecas comprende al menos un polímero hidrófobo y al menos un polímero hidrófilo. Según una realización de la invención, el polímero hidrófobo se escoge del grupo que consiste en poliariletersulfona (PAES), polipropileno (PP), polisulfona (PSU), policarbonato (PC), poliacrilonitrilo (PAN), poliamida (PA), politetrafluoretileno (PTFE), o combinaciones de los mismos, y el al menos un polímero hidrófilo se escoge del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), polialcohol vinílico (PVA), y copolímero de polióxido de propileno y polióxido de etileno (PPO-PEO). Según otra realización de la invención, la membrana de los dializadores (2) de membrana de fibras huecas comprende un polímero hidrófobo escogido del grupo que consiste en poliariletersulfona (PAES) y polisulfona (PSU), y un polímero hidrófilo escogido del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) y polialcohol vinílico (PVA). En todavía otra realización de la invención, la membrana de los dializadores (2) de membrana de fibras huecas comprende un polímero hidrófobo escogido del grupo que consiste en poliariletersulfona (PAES) y polisulfona (PSU), y el polímero hidrófilo polivinilpirrolidona (PVP).

25 Según otro aspecto de la presente invención, la membrana del dializador (2) de membrana de fibras huecas se caracteriza por un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 170 y 320 kD, y un comienzo de retención del peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 10 y 20 kD. Según otra realización de la invención, la membrana tiene un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 90 y 200 kD. Según todavía otra realización de la invención, la membrana tiene un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 120 y 170 kD.

35 La membrana de fibras huecas del dializador (2) permite que cierta cantidad suficiente de albúmina pase la pared de la membrana y entre en contacto con el material (5) en partículas que puebla el espacio (4b) del filtrado del dializador. La albúmina, en el contexto de la presente invención, puede tener unida a ella toxinas hepáticas que serán eliminadas al menos por etapas al entrar en contacto con el material (5) en partículas en el espacio del filtrado. Es obvio que otras toxinas hepáticas también pueden pasar la pared de la membrana y pueden ser adsorbidas por o se pueden unir al material (5) en partículas. El permeado limpio, que comprende la albúmina con esencialmente ninguna toxina unida a ella, puede abandonar el espacio del filtrado al volver a entrar en el espacio de la luz de las membranas de fibras huecas, desde donde puede abandonar el dializador (2) a través del medio (8b) de salida. Por supuesto, una molécula dada, tal como albúmina, puede pasar la pared de la membrana más de una vez durante su paso a través del dializador (2), y de este modo puede tener más de una oportunidad de entrar en contacto con el material (5) en partículas, con lo que se pueden eliminar toxinas unidas.

45 Según otra realización de la invención, la membrana del dializador (2) de membrana de fibras huecas se caracteriza por que permite el paso de sustancias que tienen un peso molecular de hasta 45 kD con un coeficiente de tamizado, medido en sangre completa, de entre 0,1 y 1,0 según ISO 8637.

50 Según otra realización de la invención, la membrana del dializador (2) de membrana de fibras huecas tiene un coeficiente de tamizado para albúmina, medido en plasma sanguíneo bovino, de entre 0,05 y 0,3 según ISO 8637 con Q_B max y UF 20%, 37°C, contenido de proteína plasmática 60g/l, y un coeficiente de tamizado para albúmina, medido en sangre completa, de entre 0,1 y 0,3 según ISO 8637 a 37°C, nivel proteico 60 g/l, Q_B max y UF 20%.

55 La fabricación de una membrana para preparar el dializador (2) de membrana de fibras huecas sigue un procedimiento de inversión de fase, en el que un polímero o una mezcla de polímeros se disuelve en un disolvente para formar una disolución polimérica. La disolución se desgasifica y se filtra, y después se mantiene a una temperatura elevada. Subsiguientemente, la disolución polimérica se extruye a través de una ranura anular exterior de una boquilla que tiene dos aberturas concéntricas. Simultáneamente, un fluido central se extruye a través de una abertura interna de la boquilla. A la salida de la boquilla giratoria, el fluido central entra en contacto con la disolución polimérica, y en este momento se inicia la precipitación. El proceso de precipitación es un intercambio del disolvente desde la disolución polimérica con el no disolvente del fluido central. Por medio de este intercambio, la disolución

polimérica invierte su fase desde la fase fluida a una fase sólida. En la fase sólida, la estructura de poros, es decir, asimetría y la distribución de tamaños de poros, se genera por la cinética del intercambio de disolvente/no disolvente. El procedimiento funciona a una cierta temperatura que influye en la viscosidad de la disolución polimérica. La temperatura en la boquilla giratoria y la temperatura de la disolución polimérica del fluido central es 30 a 80°C. La viscosidad determina la cinética del proceso de formación de poros a través del intercambio de disolvente con el no disolvente. Subsiguientemente, la membrana preferiblemente se lava y se seca. Mediante la selección de las condiciones de precipitación, por ejemplo la composición, la temperatura y la velocidad del fluido central, los polímeros hidrófobos e hidrófilos se "congelan" de tal forma que una cierta cantidad de grupos terminales hidrófilos están situados en la superficie de los poros y crean dominios hidrófilos. El polímero hidrófobo construye otros dominios. Para evitar la adsorción de proteínas, es necesaria una cierta cantidad de dominios hidrófilos en el área superficial de los poros. El tamaño de los dominios hidrófilos debería de estar preferiblemente en el intervalo de 20 a 50 nm. A fin de repeler la albúmina de la superficie de la membrana, los dominios hidrófilos también necesitan estar dentro de una cierta distancia entre sí. Mediante la repulsión de la albúmina de la superficie de la membrana, se evita el contacto directo de la albúmina con el polímero hidrófobo, y en consecuencia la absorción de la albúmina. La disolución polimérica usada para preparar la membrana comprende preferiblemente 10 a 20% en peso de polímero hidrófobo y 2 a 11 % en peso de polímero hidrófilo. El fluido central comprende generalmente 45 a 60% en peso de medio de precipitación, escogido de agua, glicerol y otros alcoholes, y 40 a 55% en peso de disolvente. En otras palabras, el fluido central no comprende ningún polímero hidrófilo. En una realización, la disolución polimérica que sale a través de las aberturas de la ranura exterior está expuesta, en el exterior de la fibra que precipita, a una mezcla de vapor húmedo/aire. Preferiblemente, la mezcla de vapor húmedo/aire tiene una temperatura de al menos 15°C, más preferiblemente al menos 30°C, y no más de 75°C, más preferiblemente no más de 60°C. Preferiblemente, la humedad relativa en la mezcla de vapor húmedo/aire está entre 60 y 100%. Además, el vapor húmedo en la atmósfera exterior que rodea a la disolución polimérica que sale a través de las aberturas de la ranura exterior incluye preferiblemente un disolvente. El contenido de disolvente en la mezcla de vapor húmedo/aire está preferiblemente entre 0,5 y 5,0% en peso, relacionado con el contenido de agua. El efecto del disolvente en la atmósfera de vapor de temperatura controlada es controlar la velocidad de precipitación de las fibras. Cuando se emplea menos disolvente, la superficie exterior obtendrá una superficie más densa, y cuando se usa más disolvente, la superficie exterior tendrá una estructura más abierta.

Antes de la extrusión, se pueden añadir aditivos adecuados a la disolución polimérica. Los aditivos se usan para formar una estructura apropiada de los poros y optimizar la permeabilidad de la membrana, la permeabilidad hidráulica y difusiva, y las propiedades de tamizado. En una realización preferida, la disolución polimérica contiene 0,5 a 7,5% en peso de un aditivo adecuado, escogido preferiblemente del grupo que comprende agua, glicerol y otros alcoholes. El disolvente se puede escoger del grupo que comprende N-metilpirrolidona (NMP), dimetilacetamida (DMAC), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), butirrolactona, y mezclas de dichos disolventes. Los métodos para producir membranas adecuadas se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/056460 A1 o en la solicitud de patente US nº 13/477473.

Según una realización de la invención, las membranas de fibras huecas que se pueden usar para preparar un dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención son membranas que son conocidas en la técnica y que se usan actualmente en dializadores comercialmente disponibles con los nombres comerciales HCO1100® o Theralite® de Gambro Lundia AB. Por ejemplo, la membrana Theralite® se prepara a partir de polietersulfona y PVP, y tiene un grosor de pared de 50 µm y un diámetro interno de 215 µm. Con plasma bovino que tiene un nivel proteico de 60 g/l (nivel de albúmina 20-30 g/l) a 37°C y a $Q_B=250$ ml/min., $Q_D=500$ ml/min. y $UF=0$ ml/min., la pérdida de albúmina durante las primeras 4 horas es alrededor de hasta 28 g, y tras 4 horas la pérdida promedio de albúmina por hora ($\pm 20\%$) es alrededor de 7 g para una membrana como se usa en el dializador Theralite®.

Según otra realización de la invención, la densidad de empaquetamiento de las fibras o la distribución de las fibras en el dializador (2) está en el intervalo de 20% a 50%. Según todavía otra realización de la invención, el área total de la membrana del dializador (2) está en el intervalo de entre 1,0 y 2,1 m². Las fibras en el dializador se distribuyen preferiblemente de forma homogénea a lo largo de la longitud del alojamiento cilíndrico del módulo del filtro, lo que significa que la distancia entre las fibras individuales permanece esencialmente la misma a lo largo de la longitud total de las fibras. En otra realización de la invención, la distribución de las fibras está entre 25% y 55%. En todavía otra realización de la invención, la distribución de las fibras está entre 25% y 45%.

Las fibras que se pueden usar para producir un módulo según la invención pueden ser rectas o rizadas, en el que las fibras rizadas son fibras que tienen una cierta ondulación que es esencialmente sinusoidal pero que se puede desviar de tal ondulación sinusoidal a lo largo de la longitud de la fibra, es decir, la longitud de onda y/o amplitud de los rizos de una sola fibra o entre dos o más fibras pueden ser diferentes. Las fibras onduladas y los métodos para ondular fibras son conocidos en la técnica, y se han descrito, por ejemplo, en el documento EP 1 257 333 A1. Es posible combinar fibras rectas y rizadas en un dispositivo. En una realización de la invención, todas las fibras en el módulo del filtro son onduladas. Según otra realización de la invención, todas las fibras en el módulo del filtro son fibras rectas. Para un dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención, puede ser ventajoso usar fibras onduladas con una amplitud de entre 0,1 mm y 0,9 mm y una longitud de onda de entre 3,5 mm y 11,5 mm. Por ejemplo, la fibra hueca estándar que se usa en un dializador Theralite® tiene una amplitud de 0,6 mm y una longitud de onda de alrededor de 7,3 mm.

Según otra realización de la invención, el área superficial de la membrana de un dializador (2) de membrana de fibras huecas está en el intervalo de 1,0 a 2,1 m². Generalmente, un área superficial de membrana de entre 1,3 y 1,8 m² será suficiente para permitir una eliminación eficaz de las toxinas hepáticas con el dializador (2) según la invención. Según todavía otra realización de la invención, las dimensiones de las fibras están en el intervalo de 180-250 μm (diámetro interno) y 35-80 μm (grosor de la pared).

Según un aspecto de la invención, el dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención comprende un haz de membranas de fibras huecas microporosas como se describió anteriormente, y comprende además, en el espacio del filtrado del módulo, un material (5) en partículas que puebla el espacio del filtrado del dializador (2) de membrana de fibras huecas, en el que el material (5) en partículas es capaz de inmovilizar o adsorber toxinas hepáticas que han pasado la membrana de fibras huecas. El material en partículas puede consistir en material hidrófobo y/o hidrófilo, y se escoge del grupo que consiste en adsorbentes que contienen oxígeno, adsorbentes a base de carbono y adsorbentes a base de polímeros, o combinaciones de los mismos. La expresión "adsorción", como se usa aquí, se refiere al reparto preferente de sustancias de la fase líquida sobre la superficie de un sustrato sólido (el material en partículas). La adsorción física está causada principalmente por fuerzas de Van der Waals y fuerzas electrostáticas entre moléculas de adsorbato y los átomos que componen la superficie adsorbente. De este modo, los adsorbentes se caracterizan en primer lugar por propiedades de superficie tales como área superficial y polaridad. Los adsorbentes no polares se denominan generalmente como "hidrófobos". Los adsorbentes carbonosos, los adsorbentes polímeros y la silicalita son adsorbentes no polares típicos.

La expresión "material en partículas", como se usa aquí, se refiere al material que se llena en y puebla el espacio del filtrado de un módulo o filtro de membrana de fibras huecas. A lo largo de la descripción, el material en partículas generalmente consiste en partículas que tienen un cierto diámetro promedio. En aras de la simplicidad, se considera que dichas partículas tienen una forma convexa, cuyo diámetro se define como la distancia más grande que se puede formar entre dos líneas paralelas opuestas tangentes a su frontera, y la anchura se define como la más pequeña de tal distancia. En general, se supone que las partículas son de naturaleza esencialmente esférica, queriendo decir que el diámetro y la anchura son los mismos. Según otra realización de la invención, el material en partículas consiste en partículas que tienen un diámetro de entre 1 μm y 300 μm.

Según todavía otra realización de la invención, el espacio del filtrado está poblado homogéneamente con un material en partículas con una cierta relación de llenado que se adapta al material en partículas usado, la densidad de empaquetamiento en el alojamiento y la geometría del propio alojamiento, que comprende el volumen disponible del espacio del filtrado. La expresión "homogéneo", como se usa aquí, significa que el material en partículas, es decir, las partículas de las que consiste, está uniformemente distribuido a lo largo del espacio del filtrado. Esto significa que el número promedio de partículas por volumen, por ejemplo cm³, es esencialmente el mismo a lo largo del espacio. La expresión "esencialmente el mismo", usada en relación con el número promedio de partículas en un cm³, significa que el número de partículas en un área volumétrica dada de 1 cm³ puede diferir del número de partículas en un segundo área volumétrica de 1 cm³ pero en no más de hasta 20%, preferiblemente no más de 10%.

La expresión "relación de llenado", como se usa aquí, se refiere a la relación del volumen en ml de la cantidad máxima del material en partículas, en su forma seca o en forma húmeda, respectivamente, que se puede acomodar en el espacio del filtrado de un módulo de membrana de fibras huecas dado (V_{PM}) y el volumen utilizable en ml del espacio del filtrado de dicho módulo (V_{FS}):

$$\text{Relación de llenado} = \frac{V_{PM}(ml)}{V_{FS}(ml)}$$

V_{PM}(ml) representa así el volumen del material en partículas que se puede acomodar en el espacio del filtrado del dispositivo. V_{FS}(ml) representa el espacio del filtrado utilizable, que es conocido o que se puede determinar fácilmente para un módulo de filtro de membrana de fibra hueca dado. De este modo, una relación de 1,0 significaría que todo el volumen utilizable del espacio del filtrado está ocupado por el material en partículas. Cuanto menor se haga la relación, menos material en partículas está presente en el espacio del filtrado del módulo. La relación de llenado siempre se refiere a los módulos en los que esencialmente todo el volumen utilizable del módulo se ha agotado. "Agotado", en el contexto de la presente invención, significa que no se puede introducir en el dispositivo más material en partículas. V_{PM}(ml) se puede calcular a partir de la cantidad total de material en partículas en g que se puede introducir en el módulo por un método dado, dividida entre la densidad aparente (g/ml) del material. La densidad aparente de un material en partículas se define como la masa de las partículas del material por el volumen total que ocupan. Se debería de señalar que la densidad aparente de un material en partículas puede cambiar dependiendo de cómo se trate el material. Por ejemplo, el material en partículas, vertido simplemente en un cilindro, tendrá una cierta densidad aparente ("densidad aparente"). Si el cilindro se agita, las partículas se moverán y habitualmente se asentarán más próximas, dando como resultado una mayor densidad aparente. Por esta razón, la densidad aparente del material en partículas en un filtro que se preparó según la invención se denomina como una "densidad golpeada" (ρ), que en principio se refiere a la densidad aparente del material en partículas tras la compactación. Para un material dado, ρ se puede determinar según DIN ISO 3953. La densidad aparente máxima ("densidad golpeada") se alcanza cuando no tiene lugar más compactación del material. El volumen V_{PM}(ml) del material en partículas que se puede acomodar en el espacio del filtro de un módulo de membrana de fibras huecas

dado se puede calcular de este modo:

$$V_{PM}(\text{ml}) = \frac{m_{PM}(\text{g})}{\rho(\text{g/ml})}$$

m_{PM} representa la cantidad de material en partículas que se podría acomodar en el espacio del filtrado del módulo. m_{PM} se puede determinar, por ejemplo, restando la cantidad de material en partículas que queda (separado por filtración y secado, en caso de que el material se introdujo en el módulo como una suspensión) de la cantidad inicial de material en partículas (seco). Según un aspecto de la presente invención, el dializador (2) proporciona relaciones de llenado en un intervalo de entre 0,6 y 1,0. Según otro aspecto de la invención, el dializador (2) proporciona relaciones de llenado en un intervalo de entre 0,4 y 0,7. En todavía otro aspecto de la invención, el dializador (2) proporciona relaciones de llenado en un intervalo de entre 0,3 y 0,5.

El material hidrófobo no cargado o no polar para unir y/o adsorber toxinas hepáticas, que puebla el espacio del filtrado del dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención, se puede escoger de un intervalo de materiales que son conocidos generalmente en la técnica. Según un aspecto de la presente invención, el material en partículas hidrófobo se escoge del grupo que consiste en carbono activado, nanotubos de carbono, sílice hidrófoba, polímeros estirénicos, polímeros de polidivinilbenceno y copolímeros de estireno-divinilbenceno. Por ejemplo, se puede usar un carbono activado en forma de partículas como polvo o gránulos finos de un tamaño menor que 1,0 mm con un diámetro promedio entre 0,001 y 0,15 mm, o como carbono activado granular con un tamaño de partículas relativamente más grande en comparación con el carbono activado en polvo. El carbono activado granular tiene la ventaja de una manipulación más fácil y de una mayor seguridad con respecto a su retención en el espacio del filtrado. El carbono activado que se puede usar en el dializador (2) según la invención puede ser partículas de carbono activado granular lavadas con ácido. Según un aspecto de la presente invención, el tamaño de partículas del carbono activado granular está en el intervalo de malla >10 (2,0 mm) y malla <40 (0,420 mm). Según otro aspecto de la presente invención, el tamaño de partículas del carbono activado está en el intervalo de alrededor de 0,200 mm. El área superficial total del carbono activado que se puede usar ventajosamente según la invención está en el intervalo de 600 m²/g y 1200 m²/g. Tal carbono activado se puede adquirir, por ejemplo, como Norit® GAC 1240 PLUS A (Norit Nederland BV). Los ejemplos para el material hidrófobo polimérico que se puede usar son, por ejemplo, polímeros estirénicos como DOWEX™ OPTIPORE™ L493 y V493 o Amberlite® XAD®-2, polímeros de polidivinilbenceno o copolímeros de estireno-divinilbenceno (por ejemplo, Amberlite® XAD4 o Amberchrom™ CG161), poli(1-fenileten-1,2-diilo) (Thermocole), o sílice hidrófoba, que es sílice que tiene grupos hidrófobos enlazados químicamente a la superficie, o combinaciones de los mismos. La sílice hidrófoba se puede obtener tanto de sílice pirolizada como de sílice precipitada. Otro material hidrófobo que se puede usar es conocido como Ujotit, un copolímero de estireno y divinilbenceno sin ningún grupo funcional, que está disponible como Ujotit PA-30, Ujotit PA-40 o Ujotit PA-20. Según una realización de la presente invención, el material en partículas en el espacio del filtrado del dializador (2) comprende un copolímero de estireno y divinilbenceno sin ningún grupo funcional, tal como Ujotit PA-30. Las partículas o perlas de Ujotit PA-30 tienen un diámetro promedio de entre 80-200 μm y una superficie específica de entre 750-850 m²/g. Según otra realización de la presente invención, el material en partículas en el espacio del filtrado del dializador (2) comprende carbono activado, tal como, por ejemplo, Norit® GAC 1240 PLUS A (Norit Nederland BV). Según todavía otra realización de la invención, el material en partículas en el espacio del filtrado del dializador (2) comprende, como material hidrófobo no cargado, una combinación de al menos un carbono activado y al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno sin ningún grupo funcional.

El material hidrófilo cargado o polar para unirse a y/o adsorber toxinas hepáticas, que puebla el espacio del filtrado del dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención, se puede escoger de un intervalo de materiales que son conocidos en la técnica. Según otro aspecto de la presente invención, el material en partículas puede consistir en partículas de intercambio catiónico que se pueden usar sin modificación adicional. Tal material de intercambio catiónico se basa generalmente en matrices de agarosa, celulosa, dextrano, metacrilato, poliestireno o poliácido acrílico. Tales materiales son conocidos generalmente y están comercialmente disponibles, por ejemplo, con los nombres comerciales tales como Sepharose® CM, Sephadex, Toyopearl®, Amberlite®, Diaion™, Purolite®, Dowex® y Duolite® SO₃H, respectivamente.

Según otro aspecto de la presente invención, el material en partículas puede consistir en material de intercambio aniónico que se puede usar sin modificación adicional. Tal material de intercambio aniónico se puede basar en poliestireno o estireno-divinilbenceno y que puede estar no modificado o modificado con ácidos sulfónicos, poliaminas o aminas cuaternarias o terciarias. Según un aspecto de la invención, las partículas se basan en un copolímero de estireno y divinilbenceno que porta grupos activos tales como grupos amonio cuaternario, grupos dimetilanolamina, grupos dimetilanolbencilamonio, grupos benciltrialquilamonio, grupos funcionales bencildimetil(2-hidroxietil)amonio y/o trimetilbencilamonio. Según un aspecto específico de la presente invención, las partículas usadas se basan en un copolímero de estireno y divinilbenceno que porta grupos amonio cuaternario. Según un aspecto de la invención, el copolímero de estireno y divinilbenceno porta grupos funcionales trimetilbencilamonio, que también se denomina como Colestiramina, Cuemid, MK-135, Cholbar, Cholbar, Questran, Quantalan, Colestyramine o Dowex® 1x2-Cl. Tales medios de intercambio aniónico que se pueden usar son conocidos, por ejemplo, con el nombre comercial Amberlite®. Amberlite® comprende, por ejemplo, una matriz formada de estireno-divinilbenceno que tiene grupos activos o funcionales tales como grupos amonio cuaternario,

grupos bencil dimetil(2-hidroxietil)amonio o grupos dimetiletanolamina. Otros medios de intercambio aniónico que se pueden usar son conocidos, por ejemplo, con el nombre comercial Dowex®. Dowex® comprende, por ejemplo, una matriz formada de estireno-divinilbenceno que puede tener grupos activos o funcionales tales como trimetilbencilamonio. Según una realización de la invención, el material en partículas en el espacio del filtrado del dializador (2) comprende al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno que porta grupos funcionales trimetilbencilamonio, tales como, por ejemplo, Colestiramina, Cuemid, MK-135, Cholbar, Cholbar, Questran, Quantalan, Colestiramine, Purolite® o Dowex® 1x2-Cl.

Según todavía otra realización de la invención, el material en partículas en el espacio del filtrado del dializador (2) comprende una combinación de al menos un carbono activado, al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno sin ningún grupo funcional, y al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno que porta grupos funcionales trimetilbencilamonio. Las relaciones posibles entre los componentes respectivos están en el intervalo de 1:1:1 y 10:5:1. Según todavía otra realización de la invención, el material en partículas en el espacio del filtrado del dializador (2) comprende una combinación de al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno sin ningún grupo funcional y al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno que porta grupos funcionales trimetilbencilamonio. Las relaciones posibles entre los componentes respectivos están en el intervalo de 10:1 a 1:1.

Según una realización de la invención, el material en partículas polimérico se usa en forma de perlas que son partículas pequeñas, esencialmente esféricas, que pueden diferir en tamaño y composición y pueden tener un diámetro promedio en el intervalo de 100 nm a 5 mm, y especialmente en el intervalo de 3 µm a 300 µm.

Para preparar un dializador (2) de membrana de fibras huecas según la invención, el material en partículas se introduce preferiblemente en el espacio del filtrado de una manera que permita una distribución homogénea del material (5) dentro del espacio (4b) del filtrado. El material (5) en partículas se puede introducir en el espacio del filtrado en una forma seca, en el que el material se introduce desde la parte superior a la parte inferior a través del puerto (10b) de entrada. En este caso, el módulo del filtro debería de tener una posición inclinada. El material en partículas también se puede introducir en el espacio del filtrado como una suspensión, por ejemplo en agua. El material en partículas seco o la suspensión del material también se puede introducir en el espacio del filtrado desde la parte superior a la parte inferior a través del puerto (10b) de entrada. En la alternativa, la suspensión se puede introducir en el espacio del filtrado desde la parte inferior a la parte superior a través del puerto (11b) de salida, en el que el módulo del filtro se mantiene en una posición vertical o inclinada, preferiblemente en una posición vertical. En el contexto de la presente invención, las expresiones "puerto de entrada" y "puerto de salida" se asignan a ciertos puertos tales como (10b) y (11b), independientemente de su uso real para introducir o eliminar material hacia dentro o hacia fuera del espacio del filtrado. Por ejemplo, un "puerto de salida", como el puerto (11b) de salida, se puede usar en principio para eliminar fluido del espacio del filtrado desde el dispositivo, y de este modo sirve como una "salida", pero también se puede usar para introducir material en el dispositivo, sirviendo de este modo como una "entrada". Sin embargo, a fin de evitar asignaciones dobles, los puertos respectivos se han denominado puertos de "entrada" o de "salida" sin desear restringir los puertos a un cierto uso.

El módulo según la invención se debería de preparar de tal manera que el espacio del filtrado esté poblado homogéneamente con el material hidrófobo. Al mismo tiempo, es ventajosa una relación de llenado elevada a fin de mejorar la capacidad del dispositivo. En consecuencia, es deseable una relación de llenado elevada de entre 0,6 y 1,0, incluso aunque relaciones de llenado menores puedan también ser suficientes para lograr resultados muy buenos. Entonces se pueden preferir relaciones menores. Como eso, los módulos se diseñan para proporcionar una permeación optimizada del flujo de manera que una vez que las sustancias presentes en el fluido a tratar, que comprende las toxinas hepáticas diana, entran en el espacio del filtrado del módulo, se distribuyen uniformemente a lo largo del material en partículas activo y se adsorberán o unirán y de este modo se eliminarán con una eficiencia elevada. Como se describe anteriormente, el proceso de llenado se puede lograr, por ejemplo, con un dispositivo de llenado que se diseña para permitir la colocación del módulo en un cierto ángulo de inclinación, preferiblemente entre 45° y 90° con respecto a su eje longitudinal. Tal dispositivo de llenado (Figura 4A y 4B) se puede diseñar para optimizar el proceso de llenado rotando alternativamente el módulo del filtro de fibras huecas en dirección de las agujas del reloj y en sentido contrario a las agujas del reloj alrededor de su eje longitudinal en sucesión rápida con un desplazamiento angular total mínimo (θ) de alrededor de 10°. El movimiento rotacional del módulo durante el llenado del espacio del filtrado, opcionalmente en combinación con un cierto ángulo de inclinación para el material seco, permite una distribución y deposición mejoradas del material en partículas entre las fibras huecas a lo largo de todo el espacio utilizable del alojamiento. Preferiblemente, el módulo durante el proceso de llenado se expone adicionalmente a una fuerza que se aplica perpendicular al eje longitudinal del módulo con la ayuda de un medio de golpeo. Tal impacto de empuje o de golpeo sobre el módulo del filtro durante el llenado mejora adicionalmente la distribución y deposición homogéneas del material en partículas en el espacio del filtrado. La fuerza de empuje o de golpeo se puede lograr, por ejemplo, complementando el dispositivo de llenado como se muestra en la Figura 4A y B con un impactador de intervalos neumático. Incrementa además la cantidad total de material en partículas que se puede depositar de forma homogénea en el espacio del filtrado del módulo. Según una realización de la invención, el proceso de llenado se logra introduciendo el material en partículas en el espacio del filtrado en su forma húmeda (Fig. 4B). Una descripción detallada del proceso de llenado que se puede aplicar para preparar un módulo según la invención se describe en la solicitud de patente europea titulada "Dispositivo de filtro que combina perlas y fibras", que se presentó por el solicitante el mismo día que la presente solicitud, y que se incorpora aquí como referencia.

Sin embargo, se puede usar cualquier medio o procedimiento para introducir las partículas hidrófobas en el espacio del filtrado, en tanto que las partículas se distribuyan en el espacio del filtrado de manera que permitan la presencia y distribución homogénea de suficiente material para permitir la eliminación eficiente de las toxinas hepáticas diana del fluido a tratar.

5 Para preparar un módulo según la invención, se pueden usar diversos tipos de alojamientos, que comprenden aquellos conocidos en la técnica como alojamientos para hemodializadores, hemodiafiltros o plasmafiltros. Los alojamientos del filtro de diálisis se pueden producir a partir de una variedad de materiales plásticos mediante una variedad de procedimientos, tal como el moldeo por inyección. Por ejemplo, los policarbonatos y los polipropilenos se usan ampliamente en una variedad de aplicaciones de moldeo y extrusión, y también se pueden usar para el
10 módulo descrito aquí. Por ejemplo, es posible usar un alojamiento que se usa de otro modo para un filtro de diálisis estándar, tal como, por ejemplo, el alojamiento Polyflux® 210H. Sin embargo, es manifiesto que se pueden usar otros alojamientos que tengan dimensiones diferentes sin desviarse del espíritu de la presente invención.

Según un aspecto de la invención, el dializador (2) de membrana de fibras huecas es parte de un sistema o dispositivo de soporte hepático extracorpóreo para la eliminación de toxinas hepáticas, incluyendo toxinas hepáticas unidas a albúmina, de la sangre. Tales sistemas de soporte hepático se usan para tratar afecciones de insuficiencia hepática. El tratamiento consiste preferiblemente en la eliminación de toxinas hepáticas que comprenden toxinas unidas a proteína procedentes de la sangre del paciente. En el contexto de la presente invención, las sustancias que, en el curso de la insuficiencia hepática, se ha mostrado que se acumulan específicamente y/o afectan negativamente al paciente y que necesitan ser eliminadas por un sistema de soporte hepático se denominan como
15 “toxinas hepáticas”. Las toxinas hepáticas, en el sentido de la presente descripción, comprenden así, sin limitación, amoníaco, mercaptanos, fenoles, bilirrubina, ácidos biliares (por ejemplo ácido quenodesoxicólico), ciertos vasodilatadores (por ejemplo, aldosterona, norpinefrina, vasopresión, renina plasmática), metabolitos de aminoácidos aromáticos, ácido láctico, urea, ácido úrico, ácidos grasos de cadena media y citocinas pro- y anti-inflamatorias (por ejemplo, IL6, IL8, IL10, TNFa, sTNFaR1), factor inhibidor de la leucemia (LIF), inhibidores del crecimiento de células hepáticas tales como TGF-β1, y fármacos que pueden provocar daño o insuficiencia hepática (por ejemplo, diazepam, acetaminofeno, fenilbutazona). Por ejemplo, los ácidos biliares hidrófobos son citotóxicos a concentraciones elevadas, y su acumulación en los hepatocitos puede conducir a apoptosis o necrosis. Se cree que las citocinas pro-inflamatorias median la inflamación hepática, apoptosis y necrosis de células hepáticas, la colestasis, y la fibrosis (véase, por ejemplo, Stauber et al (2010): MARS and Prometheus in Acute-on-Chronic Liver Failure: Toxin Elimination and Outcome. Trans-plantationsmedizin 22:333-338). El tratamiento de un paciente que
20 sufre insuficiencia hepática, con un dispositivo de soporte hepático según la invención, da como resultado un nivel en sangre reducido de tales toxinas hepáticas. Se debería observar aquí que tales toxinas, como se eliminan generalmente durante hemodiálisis renal estándar, y que también se podrían denominar como toxinas “renales” o “urémicas” (urea, etc.), también serán eliminadas por el sistema de soporte hepático mediante un dializador (1) de
25 membrana de fibras huecas. En el contexto de la presente invención, la expresión “toxinas hepáticas” engloba generalmente tales toxinas urémicas.

La expresión “insuficiencia hepática”, en el contexto de la presente invención, se refiere a la incapacidad del hígado para realizar su función sintética y metabólica normal como parte de la fisiología normal. La insuficiencia hepática conduce así, por ejemplo, a una destoxificación insuficiente de albúmina, que es seguido de un agotamiento de la
30 capacidad de unión de la albúmina y un enriquecimiento de las toxinas de otro modo unidas a albúmina, por ejemplo de bilirrubina no conjugada. El tratamiento está indicado, por ejemplo, a una concentración de bilirrubina de >10 mg/dl. Sin embargo, hay trastornos hepáticos en los que está indicado un tratamiento de diálisis hepática, pero que no se caracteriza por mayores niveles de bilirrubina. Los trastornos que están asociados con la expresión “insuficiencia hepática”, como se usa en la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, síndrome hepatorenal, enfermedad hepática crónica descompensada, insuficiencia hepática aguda, disfunción del injerto tras trasplante hepático, insuficiencia hepática tras cirugía hepática, insuficiencia hepática secundaria, fallo multiorgánico, intoxicación exógena, o prurito intratable en colestasis, etc.
35

La diálisis hepática según la invención se puede llevar a cabo (Fig. 3) haciendo pasar la sangre del paciente (12) a un primer dializador (1). El dializador (1) se perfusiona con la sangre (6) del paciente que entra al dializador en el
40 puerto (7a) de entrada, y una disolución (9) de dializado, que entra al dializador (1) en el puerto (10a) de entrada, se hace pasar en un flujo continuo a través del espacio (4a) del filtrado en dirección opuesta al flujo de sangre en las fibras huecas (3a). Se piensa que el dializador (1) elimina eficazmente moléculas más pequeñas, que se pueden denominar como toxinas urémicas, de la misma manera como se eliminan también en tratamientos de hemodiálisis renal proporcionados a pacientes con disfunción renal. En consecuencia, el dializador (1) no permite el paso de una cantidad esencial de albúmina a través de la pared de la membrana. La sangre tratada abandona el dializador (1) en el puerto (8a) de salida, y entra al dializador (2) a través del puerto (7b) de entrada. El segundo dializador (2) de membrana de fibras huecas, que permite el paso de cantidades esenciales de albúmina a través de la pared de la membrana y que recibe la sangre (6) del primer dializador (1) a través del puerto (7b) de entrada, tiene un espacio (4b) del filtrado que está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas. El espacio del filtrado no está perfundido por ninguna disolución de diálisis, sino que está poblado con un material (5) en partículas que está constituido por uno o varios materiales que son capaces de unirse a o de adsorber toxinas hepáticas.
45
50
55
60

Es otra ventaja del presente sistema de soporte hepático que, para realizar el tratamiento según la invención, no se

necesita ninguna máquina de diálisis adicional o específicamente adaptada. Las máquinas de diálisis que se usan actualmente para tratamientos de hemodiálisis de pacientes que sufren enfermedades renales crónicas o agudas también se pueden usar para el actual sistema de soporte hepático. Los ejemplos de monitores de diálisis que se pueden usar son, por ejemplo, las máquinas de diálisis PrismafleX® o Artis™, ambas de Gambro, o la serie de máquinas de diálisis 2008, 4008 y 5008 de Fresenius Medical Care. Generalmente, el sistema de soporte hepático según la invención se puede realizar en los modos CRRT estándar, tales como CVVHD o CVVHDF.

Los caudales usados en sistemas de soporte hepático según la invención pueden variar a lo largo de un cierto intervalo, y son conocidos por las personas con pericia en la técnica. Los caudales estándar son, por ejemplo, un Q_B (flujo sanguíneo) de 100-500 ml/min., preferiblemente 150-250 ml/min., un Q_D para unidades IC (por ejemplo Prismaflex®) de 100-800 ml/min. y un Q_D para unidades de diálisis crónica estándar de 300-800 ml/min. El tiempo de tratamiento puede variar para un paciente dado. Sin embargo, los tiempos de tratamiento están habitualmente en el intervalo de 8 a 10 horas.

Se sabe que la albúmina se puede adsorber, en cierto grado, al adsorbente que está presente en el espacio del filtrado del dializador (2). La albúmina se sintetiza solamente en el hígado. La concentración de albúmina en plasma en seres humanos sanos oscila habitualmente entre 33 y 52 g/l. La velocidad normal de síntesis de albúmina es alrededor de 0,2 g por kg de peso corporal por día, y existe un estado estacionario entre la síntesis de albúmina y el metabolismo. Se cree que la cantidad de albúmina metabolizada diariamente es proporcional a la concentración plasmática, queriendo decir que un porcentaje fijo de alrededor de 10% de contenido de albúmina plasmática se metaboliza por día. La semivida de la albúmina es inversamente proporcional a la concentración de albúmina plasmática, esto es, un menor contenido de albúmina da como resultado una mayor semivida, mientras que el aumento de las concentraciones de albúmina provoca que la velocidad metabólica aumente en hasta 50% (Boldt, Br. J. Anaesth. (2010) 104 (3): 276-284). Por lo tanto, puede no ser necesaria una sustitución de la albúmina que se puede adsorber por el adsorbente durante el tratamiento con un sistema de soporte hepático según la invención. Sin embargo, la sustitución de la albúmina puede estar indicada especialmente en casos de peritonitis bacteriana espontánea (SBP), síndrome hepatorenal (HRS), y síndrome de post-paracentesis (PPS), debido al hecho de que el hígado está gravemente en peligro. La sustitución se puede hacer según el estado de la técnica, sobre todo mediante infusión. Por lo tanto, según un aspecto de la invención, el tratamiento de soporte o diálisis hepática según la invención puede ser seguido de la sustitución de albúmina que se adsorbe durante el tratamiento, a fin de mantener un nivel de seroalbúmina por encima de 30 g/l.

Será fácilmente manifiesto para un experto en la técnica que se pueden realizar diversas sustituciones y modificaciones en la invención descrita aquí sin separarse del alcance y espíritu de la invención. La presente invención se ilustrará ahora a título de ejemplos no limitantes de realizaciones preferidas a fin de facilitar adicionalmente la comprensión de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una membrana de fibras huecas para uso en el módulo del dializador (2)

Se usan dos disoluciones para la formación de la membrana, la disolución polimérica que consiste en componentes poliméricos hidrófobos e hidrófilos (21% en peso) disueltos en N-metil-pirrolidona, y la disolución central que es una mezcla de N-metil-pirrolidona y agua. La disolución polimérica contiene polietersulfona (PES 14,0% en peso) y polivinilpirrolidona (PVP 7,0% en peso) como componentes de construcción de la membrana. La disolución contiene además NMP (77,0% en peso) y agua (2,0% en peso). La disolución central contiene agua (53,0% en peso) y NMP (47,0% en peso). Durante el proceso de formación de la membrana, la disolución polimérica y central se ponen en contacto con una hilera o chorro, y la membrana precipita. Para mantener el proceso, se usa una temperatura definida y constante (58°C) de la hilera, de la disolución polimérica y de la disolución central. La fibra hueca precipitada cae a través de un eje humidificado lleno de vapor (100% de humedad relativa, 54°C) a un baño de coagulación/lavado (20°C, ~4% en peso de NMP). La membrana se lava adicionalmente en dos baños de agua adicionales (70°C-90°C) con un flujo en contracorriente (250 l/h). El secado de la membrana se realiza en línea, en el que se elimina el agua restante, y tras la formación del haz de fibras, el haz se conserva en un alojamiento.

Ejemplo 2

Preparación de un dializador (2) de membrana de fibras huecas que comprende fibras huecas y material en partículas en el espacio del filtrado (llenado en suspensión)

Se usaron fibras huecas estándar preparadas según el Ejemplo 1 para preparar módulos del filtro con material en partículas activo en el lado del filtrado del módulo. Los alojamientos usados poseen conectores en el lado de la sangre y el lado del filtrado según ISO 8637:2004. Las fibras tuvieron un diámetro interno de 215 μm , y un grosor de pared de 50 μm . Las fibras se rizaron ligeramente con una profundidad de 0,6 mm o 0,8, como se muestra en la Tabla I. El área superficial de la membrana total fue 1,9 m^2 o 1,7 m^2 , como se muestra en la Tabla I. Los alojamientos tuvieron un diámetro de 48 mm y una longitud total (longitud de la fibra eficaz) de 270 mm. El material

de envasado consistió en poliuretano.

Tabla I

Prototipos	2	3	4	5	6	7	9
Área de la membrana A [m ²]	1,9	1,9	1,9	1,9	1,7	1,7	1,9
Ujotit PA-30 [g]	46,92	39,17	43,69	35,63	60,42	42,47	34,39
Colestiramina [g]	5,21	13,06	6,72	17,82	20,14	21,24	17,20
Carbono activo [g]	0	0	16,81	17,82	0	21,24	17,20
Cantidad total de material en partículas [g]	52,13	52,23	67,22	71,27	80,56	84,95	68,79
Profundidad de la ondulación [mm]	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,8

5 Se llenaron siete filtros con material en partículas como se muestra en la Tabla I según el montaje de llenado como se muestra en la Figura 4 y como se indica en la Tabla II. El material en partículas usado fue partículas de Ujotit PA-30, que tienen un diámetro promedio de entre 80-200µm y una superficie específica de entre 750-850 m²/g (Dr. Felgenträger & Co. - Öko-chem. und Pharma GmbH, Dessau-Roßlau, Alemania), colestiramina (Purolite® A430MR de Purolite GmbH, Ratingen, Alemania), y carbono activado (Norit® GAC 1240 PLUS A, Norit Nederland BV, Países Bajos).

10

Tabla II(A)

Prototipo n°	Filtro [g]	Ujotit PA30/ 200 (seco) [%]	Colestiramina (seca) [%]	Carbono activado (seco) [%]	Volumen de la suspensión [L]
2	241,58	90	10	0	4,8
3	239,93	75	25	0	5
4	239,65	65	10	25	5
5	240,09	50	25	25	5
6	268,69	75	25	0	5
7	271,02	50	25	25	5
9	282,36	50	25	25	5

Tabla II(B)

Prototipo n°	Cantidad total de material en partículas	p (vibrador lineal neumático) [bar]	p (impactador de intervalos neumático) [bar]	Método (suspensión)
2	52,13	5,5	4,5 (42 golpes por min)	Arriba hacia abajo
3	52,23	5,5	4,5 (42 golpes por min)	Abajo hacia arriba
4	67,22	5,5	4,5 (42 golpes por min)	Abajo hacia arriba (sin inclinación)
5	71,27	5,5	4,5 (42 golpes por min)	Abajo hacia arriba (sin inclinación)
6	80,56	6,5	4,5 (42 golpes por min)	Abajo hacia arriba (sin inclinación)
7	84,69	6,5	4,5 (42 golpes por min)	Abajo hacia arriba (sin inclinación)
9	68,79	6,5	4,5 (42 golpes por min)	Abajo hacia arriba (sin inclinación)

Los filtros se pesaron para identificar la masa inicial de los filtros. Los filtros se instalaron entonces en el soporte (18) del dispositivo (14) de llenado, y se adjuntó un impactador de intervalos neumático (Netter Druckluft-Intervallklopfer PKL 190, Netter GmbH, Alemania) al módulo del filtro (Fig. 5). El soporte (18) se ajustó a una inclinación de 70°, cuando fue aplicable. Los puertos (10b) y (11b) de salida se cerraron, y se abrió el puerto (7b) de entrada. También se abrió el puerto (8b) de salida. Se conectó un vibrador lineal neumático (Netter Druckluft-Kolbenvibrator NTK 15x, Netter GmbH, Alemania) al sistema y se ajustó a 5,5 bares. En una primera etapa, los filtros se llenaron en el lado de la sangre, y el lado del filtrado con agua RO (ósmosis inversa) desgasificada, evitando burbujas de aire. El impactador de intervalos neumático, así como el vibrador lineal neumático, se conectó a aire comprimido, y las bombas se pusieron en marcha con un caudal de 100 ml/min. Las perlas se alimentaron en el espacio del filtrado en la parte inferior del dispositivo y rápidamente se sedimentaron en la parte superior del mismo, seguido del llenado gradual del módulo con perlas desde la parte superior hasta que se llenó completamente el espacio del filtrado. El proceso se detuvo una vez que el espacio del filtrado se llenó completamente y la presión en el sistema aumentó y las perlas sin usar que quedan en el tanque de alimentación se secaron y se pesaron. Los resultados que muestran la cantidad total de material en partículas que se introdujo en el espacio del filtrado se pueden tomar de la Tabla I. Las densidades golpeadas de los materiales mostrados en la Tabla I (Ujotit PA-30; colestiramina; carbono activo) se pueden usar para calcular la relación de llenado para los módulos según DIN ISO 3953.

Ejemplo 3

Eliminación de toxinas hepáticas

El sistema de soporte hepático según la invención (véase la Figura 1) se ensayó en un montaje de ensayo recirculante (Figura 6) que comprende los Prototipos del Ejemplo 2 como dializador (2) y un filtro oXiris® (Gambro) como dializador (1) en una máquina Prismaflex® (Gambro). El conjunto de ensayo de 3000 ml contenía 75 o 375 mg/l de bilirrubina conjugada (Sigma), 25 o 125 mg/l de bilirrubina no conjugada M_w 842,9 (Calbiochem), 100 o 1000 mg/l de ácido quenodesoxicólico (CDCA) (Sigma), 1000 mg/l de creatinina anhidra (Sigma-Aldrich) y 20 mg/l de cloruro de amonio >99,5% (Roth) en plasma humano Octaplas® LG (grupo sanguíneo 0, de Octapharma) que se mantiene a alrededor de 37°C. Las mayores concentraciones respectivas se usaron para los Prototipos 6, 7 y 9 (véanse las Figuras 7-10). El conjunto contenía además 5 ml de heparina (Heparin-Natrium-25000-ratiopharm). Se añadieron 60 ml de HCl 0,1M para alcanzar un pH neutro. El conjunto se protegió de la luz en todo momento. Los dializadores se conectaron a la máquina como se prescribió, y se ejecutaron en modo CVVHDF. El dializador oXiris® (1) se hizo funcionar desde la parte inferior a la parte superior. Se conectó un calentador de sangre (PrismaTherm® II) aguas abajo y se ajustó a 38°C. El sistema se inundó con 2 x 21 NaCl 0,9% que comprende 5000 IU/l de heparina. $Q_B=200$ ml/min., $Q_D=1,5$ l/h y fluido de sustitución 1 l/h (total: 2,5 l/h). UF=0 l/h. El sistema se hizo funcionar durante 10 h. Después de eso, el filtro y las líneas de sangre se inundaron con NaCl 0,9%. Se tomaron muestras de 3x 1,5 ml después de 0 min., 10 min., 30 min., 60 min., 90 min., 120 min., 2 h, 3 h, 4 h, 4,25 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 8,25 h, 9 h y 10 h a B_{in} , B_{zw} y B_{out} , respectivamente. Se añadió 1 ml de heparina después de 60 min. y después de cada otra hora. La disolución plasmática (100 ml) se añadió tras 4 h y 8 h, que contiene 18,75 mg de bilirrubina conjugada, 6,25 mg de bilirrubina no conjugada, 25 mg de ácido quenodesoxicólico, 250 mg de creatinina, y 60 mg de cloruro de amonio. Esta "pizca" se omitió en algunos casos, como se indica en las Figuras. La disolución de diálisis usada fue Prismasol® 2 (Gambro).

Las muestras obtenidas durante los ensayos se analizaron. Las muestras de bilirrubina se evaluaron con el kit de ensayo Bilirubin Auto Direct FS de DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Alemania, para bilirrubina conjugada, y con el kit de ensayo ABX Pentra Bilirubin Total CP de HORIBA ABX SAS, Francia, para bilirrubina total. Las concentraciones de CDCA se determinaron con la ayuda del kit de ácido biliar de Trinity Biotech (St. Louis, USA). Las concentraciones de cloruro de amonio se determinaron con el kit de ensayo de amoníaco Enzytec® fluid de scil Diagnostics GmbH (Viernheim, Alemania). Las concentraciones de creatinina se determinaron con la ayuda del kit Creatinine Enzymatic PAP de Dialab (Sasbach a. K., Alemania).

Los resultados para la eliminación total de creatinina (en mg) se muestran en la Figura 7A. El aclaramiento de creatinina se muestra en la Figura 7B. Los resultados para la eliminación total de amonio (en mg) se muestran en la Figura 8A. El aclaramiento de amonio se muestra en la Figura 8B. Los resultados para la eliminación total de CDCA (en mg) se muestran en la Figura 9A. El aclaramiento de CDCA se muestra en la Figura 9B. Finalmente, la Figura 10A muestra la eliminación total (en mg) de bilirrubina no conjugada; la Figura 10B muestra la eliminación total (en mg) de bilirrubina conjugada (en mg). La Figura 10C muestra la cantidad eliminada total de bilirrubina (no conjugada y conjugada), en mg. El aclaramiento para no conjugada y conjugada, así como el aclaramiento de bilirrubina total (no conjugada y conjugada), se muestra en las Figuras 10D, 10E y 10F, respectivamente.

55

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de soporte hepático para llevar a cabo la purificación de la sangre en un paciente que sufre insuficiencia hepática, caracterizado por que comprende
 - 5 (a) un primer dializador (1) de membrana de fibras huecas que no permite el paso de una cantidad esencial de albúmina a través de la pared de la membrana y que está perfusionado con la sangre (6) del paciente, y en el que la disolución (9) de dializado se hace pasar en un flujo continuo a través del espacio (4a) del filtrado en una dirección opuesta al flujo de la sangre en las fibras huecas (3a);
 - 10 (b) un segundo dializador (2) de membrana de fibras huecas que permite el paso de cantidades esenciales de albúmina a través de la pared de las membranas (3b) de fibras huecas, en el que el espacio (4b) del filtrado está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas (3b) de fibras huecas y no está perfusionado con ninguna disolución de diálisis; y
 - (c) un material (5) en partículas que puebla el segundo espacio del filtrado del dializador (2) de membrana de fibras huecas, en el que el material en partículas comprende al menos un adsorbente.
- 15 2. Un dispositivo de soporte hepático según la reivindicación 1, caracterizado por que la membrana (3b) de fibras huecas del dializador (2) tiene un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 170 y 320 kD, y un comienzo de retención del peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 10 y 20 kD.
- 20 3. Un dispositivo de soporte hepático según la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado por que la membrana (3a) de fibras huecas tiene un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 25 y 65 kD, y un comienzo de retención del peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 5 y 10 kD.
- 25 4. Un dispositivo de soporte hepático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la membrana (3a) de fibras huecas comprende al menos un polímero hidrófobo y al menos un polímero hidrófilo, en el que el polímero hidrófobo se escoge del grupo que consiste en poliariletersulfona (PAES), polipropileno (PP), polisulfona (PSU), policarbonato (PC), poliacrilonitrilo (PAN), poliamida (PA), politetrafluoretileno (PTFE), o combinaciones de los mismos, y el al menos un polímero hidrófilo se escoge del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), polialcohol vinílico (PVA), y copolímero de polióxido de propileno y polióxido de etileno (PPO-PEO), o comprende un copolímero de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio.
- 30 5. Un dispositivo de soporte hepático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la membrana (3b) de fibras huecas comprende al menos un polímero hidrófobo y al menos un polímero hidrófilo, en el que el polímero hidrófobo se escoge del grupo que consiste en poliariletersulfona (PAES), polipropileno (PP), polisulfona (PSU), policarbonato (PC), poliacrilonitrilo (PAN), poliamida (PA), politetrafluoretileno (PTFE), o combinaciones de los mismos, y el al menos un polímero hidrófilo se escoge del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), polialcohol vinílico (PVA), y copolímero de polióxido de propileno y polióxido de etileno (PPO-PEO).
- 35 6. Un dispositivo de soporte hepático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la membrana (3b) de fibras huecas permite el paso de sustancias que tienen un peso molecular de hasta 45 kD con un coeficiente de tamizado medido en sangre completa de entre 0,1 y 1,0.
- 40 7. Un dispositivo de soporte hepático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que la membrana (3b) de fibras huecas tiene un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 170 y 320 kD, y un comienzo de retención del peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 15 y 20 kD.
- 45 8. Un dispositivo de soporte hepático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el dializador (2) de membrana de fibras huecas está situado aguas abajo del dializador (1) de membrana de fibras huecas.
9. Un dispositivo de soporte hepático según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el material (5) en partículas es hidrófobo y/o hidrófilo, y se escoge del grupo que consiste en adsorbentes que contienen oxígeno, adsorbentes a base de carbono, y adsorbentes a base de polímeros, o combinaciones de los mismos.
- 50 10. Un dispositivo de soporte hepático según la reivindicación 9, caracterizado por que el material en partículas hidrófobo se escoge del grupo que consiste en carbono activado, nanotubos de carbono, sílice hidrófoba, polímeros estirénicos, polímeros de polidivinilbenceno y copolímeros de estireno-divinilbenceno.
11. Un dispositivo de soporte hepático según la reivindicación 10, caracterizado por que el material en partículas hidrófilo comprende una combinación de al menos un carbono activado, al menos un copolímero de estireno y

divinilbenceno sin ningún grupo funcional y al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno que posee grupos funcionales trimetilbencilamonio, o comprende una combinación de al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno sin ningún grupo funcional y al menos un copolímero de estireno y divinilbenceno que posee grupos funcionales trimetilbencilamonio.

- 5 12. El dializador (2) de membrana de fibras huecas, caracterizado por que comprende (i) un haz de membranas de fibras huecas que tiene un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 170 y 320 kD y un comienzo de retención del peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 10 y 20 kD, (ii) un espacio (4b) del filtrado que está cerrado desde el espacio de la luz de las membranas de fibras huecas, y (iii) un material (5) en partículas que está situado en el lado del filtrado del dializador
- 10 (2), en el que el material en partículas comprende al menos un adsorbente escogido del grupo que consiste en adsorbentes que contienen oxígeno, adsorbentes a base de carbono, y adsorbentes a base de polímeros, y combinaciones de los mismos.

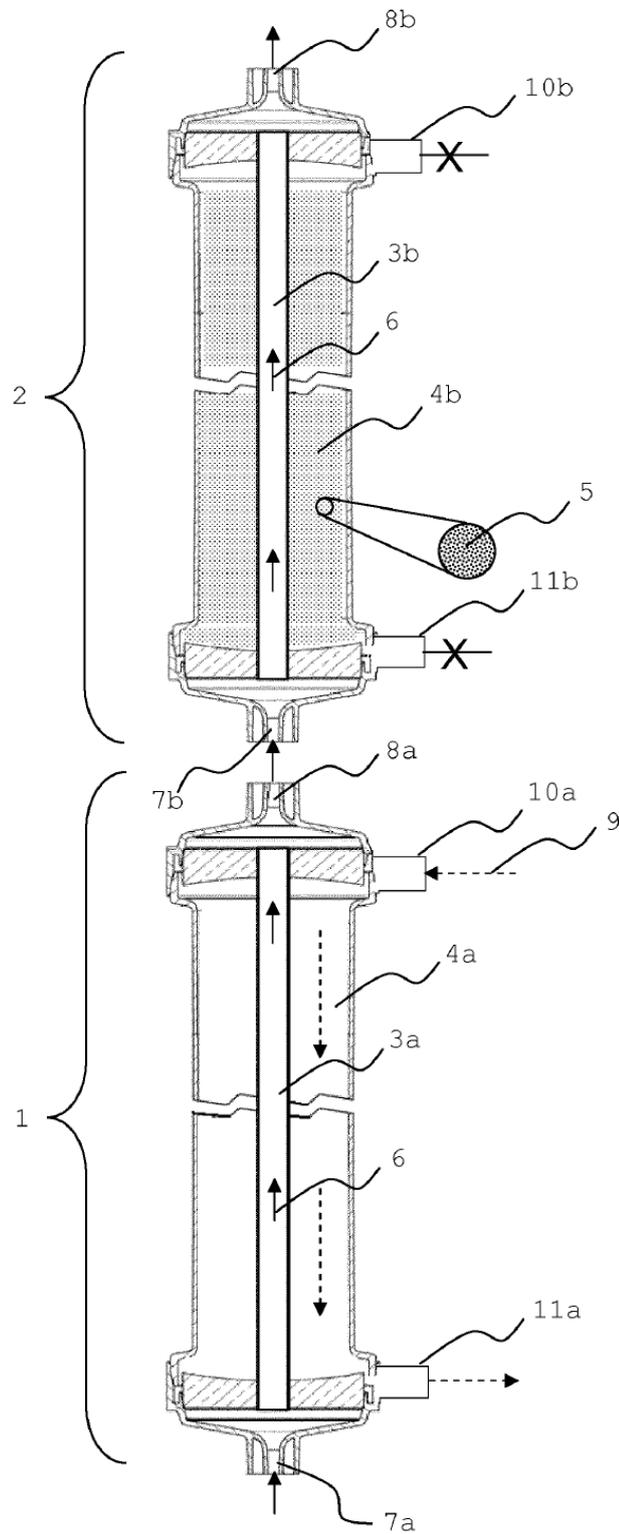


Fig. 1

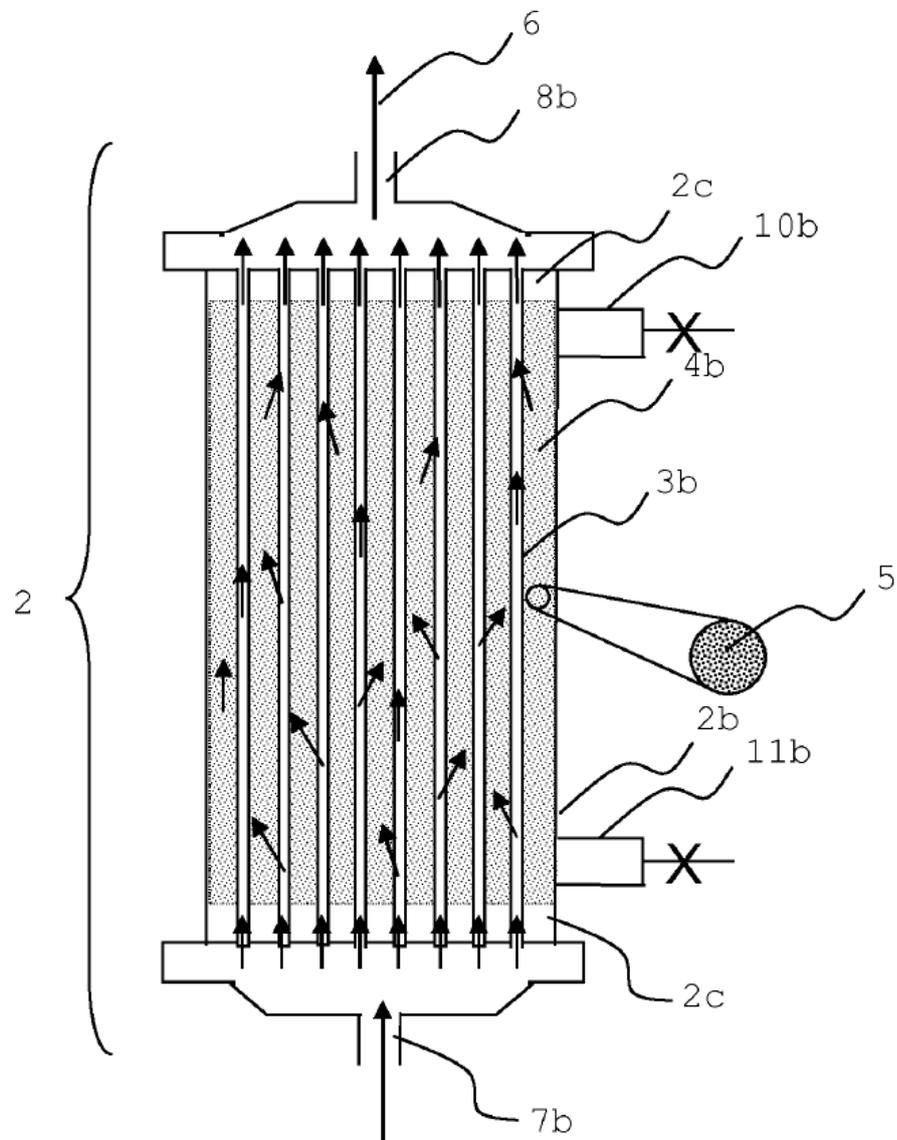


Fig. 2

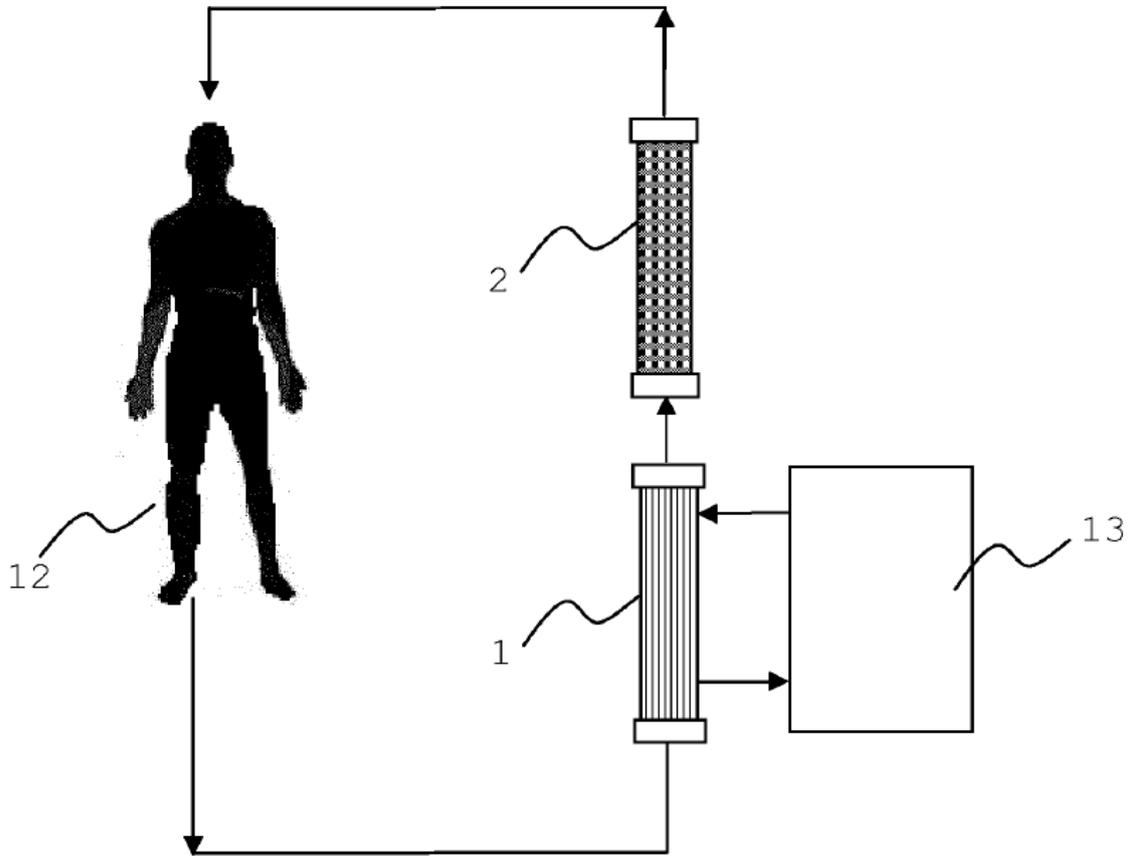


Fig. 3

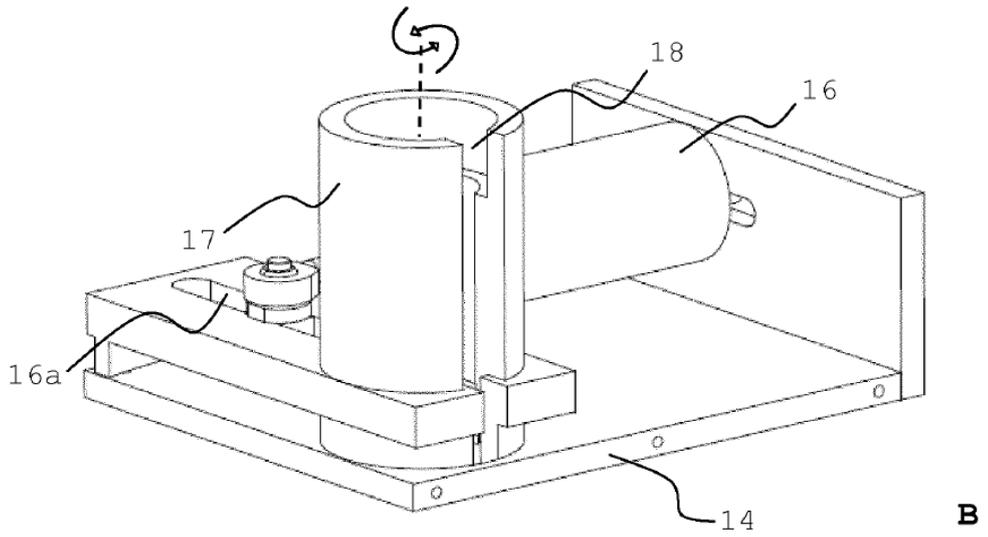
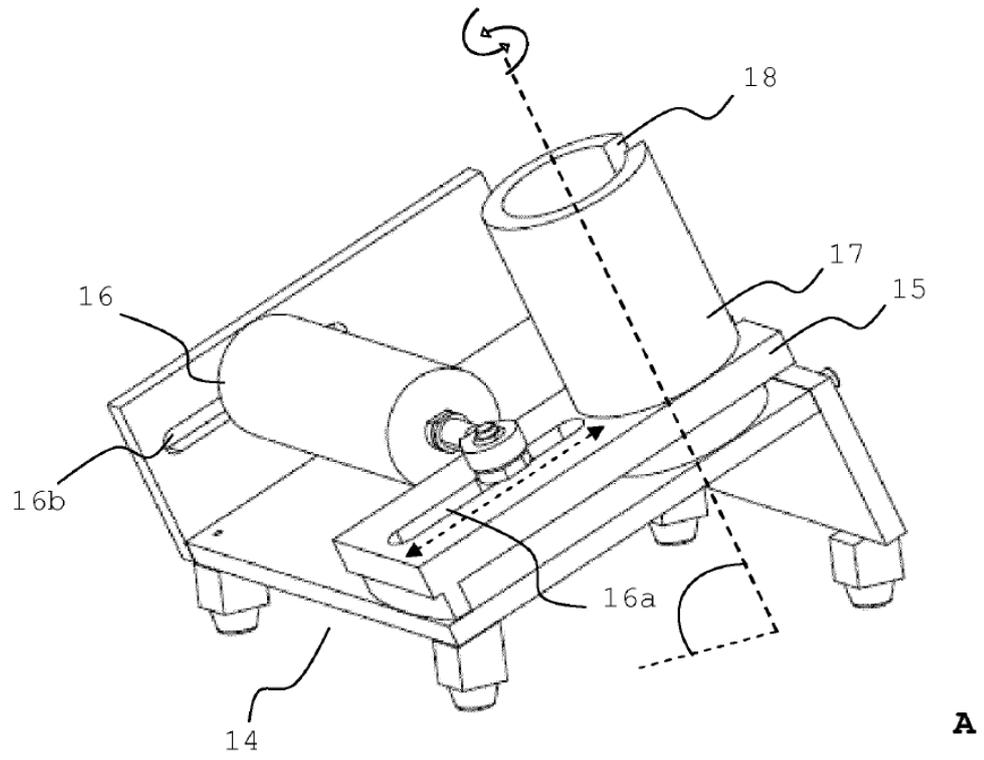


Fig. 4

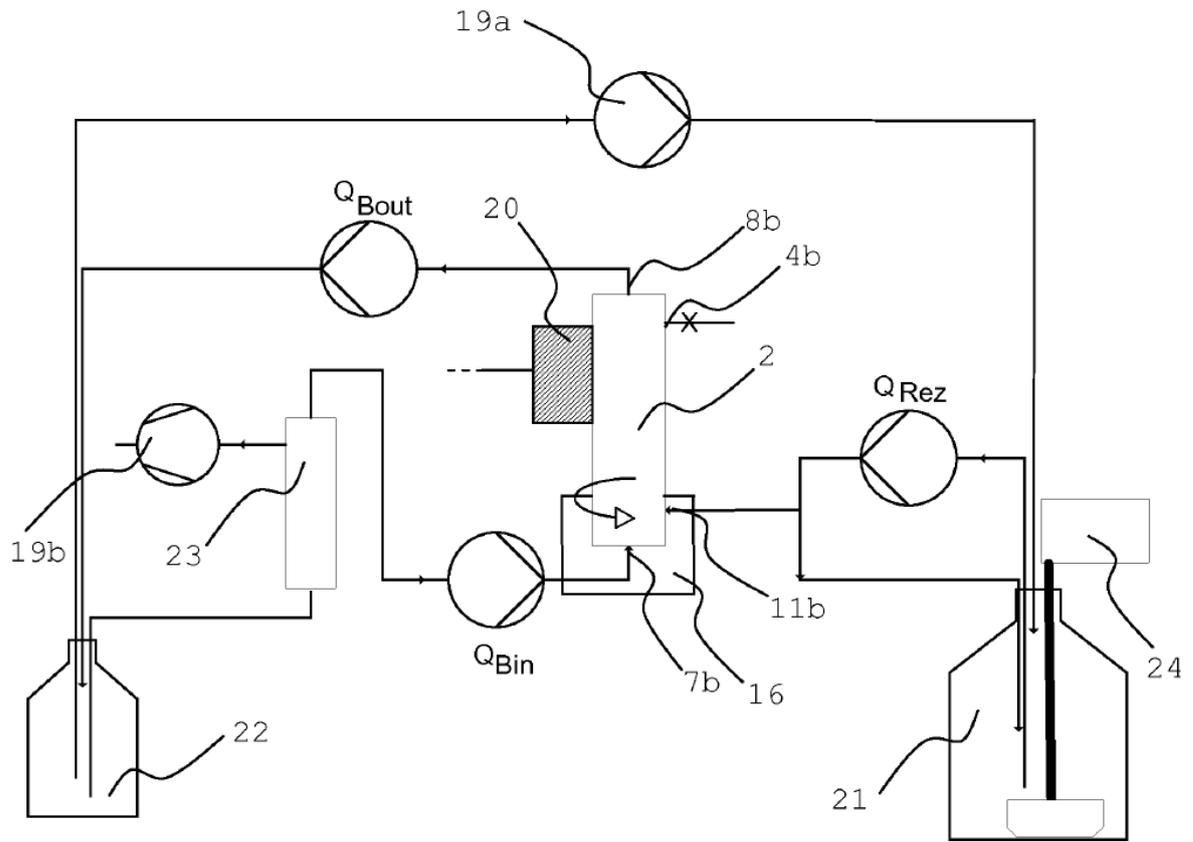


Fig. 5

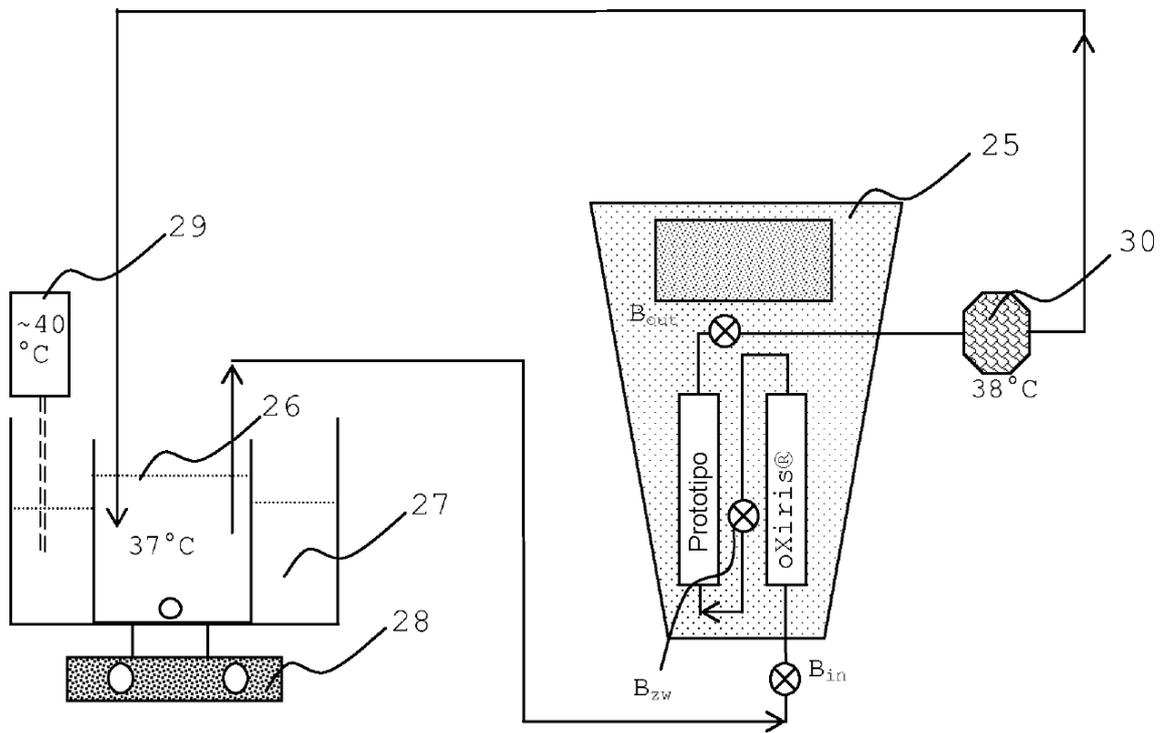


Fig. 6

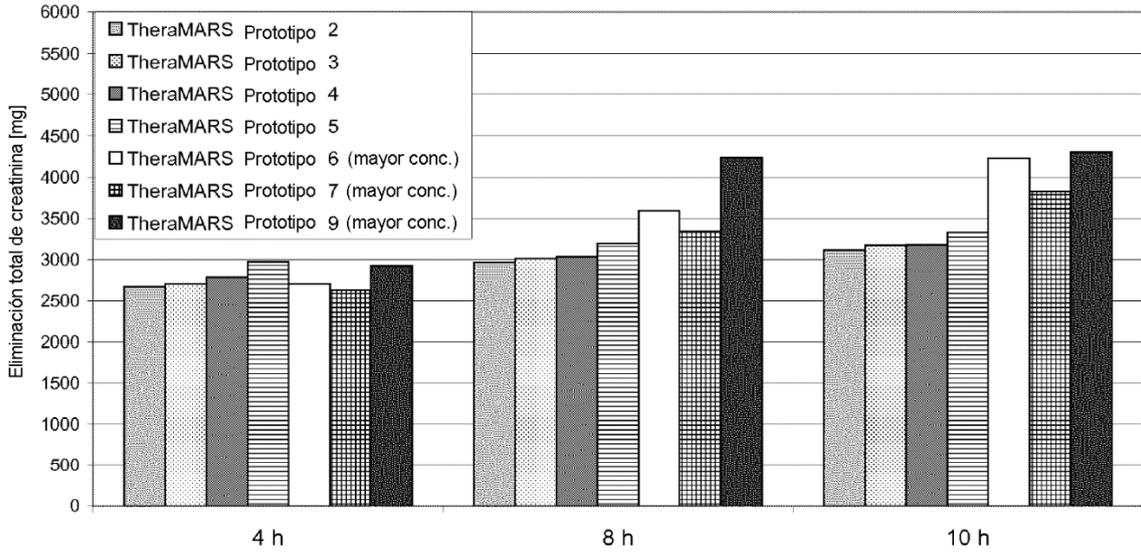


Fig. 7A

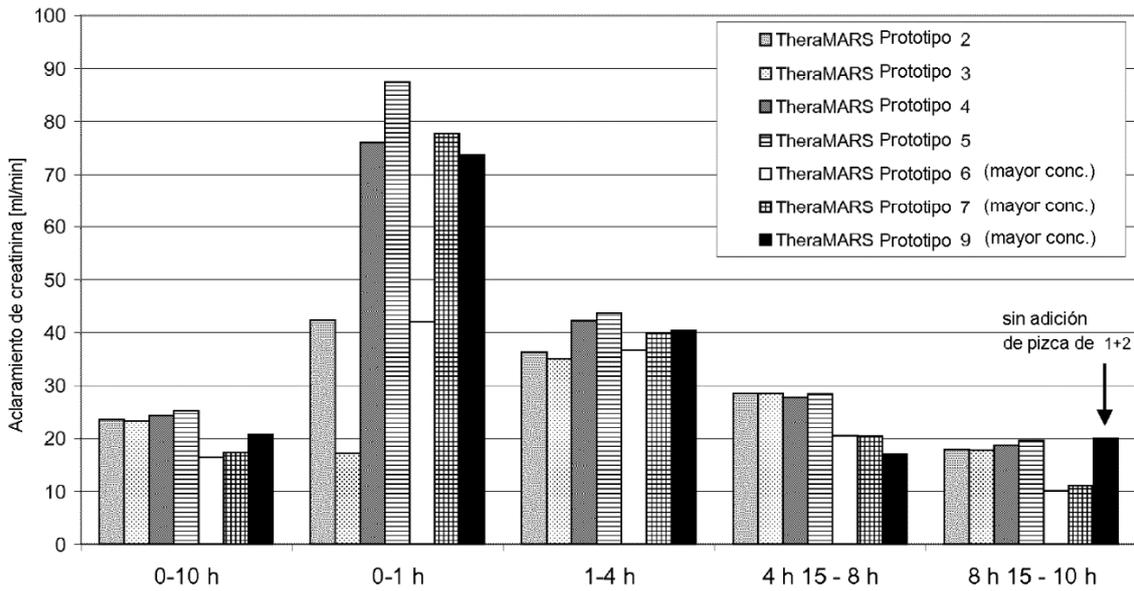


Fig. 7B

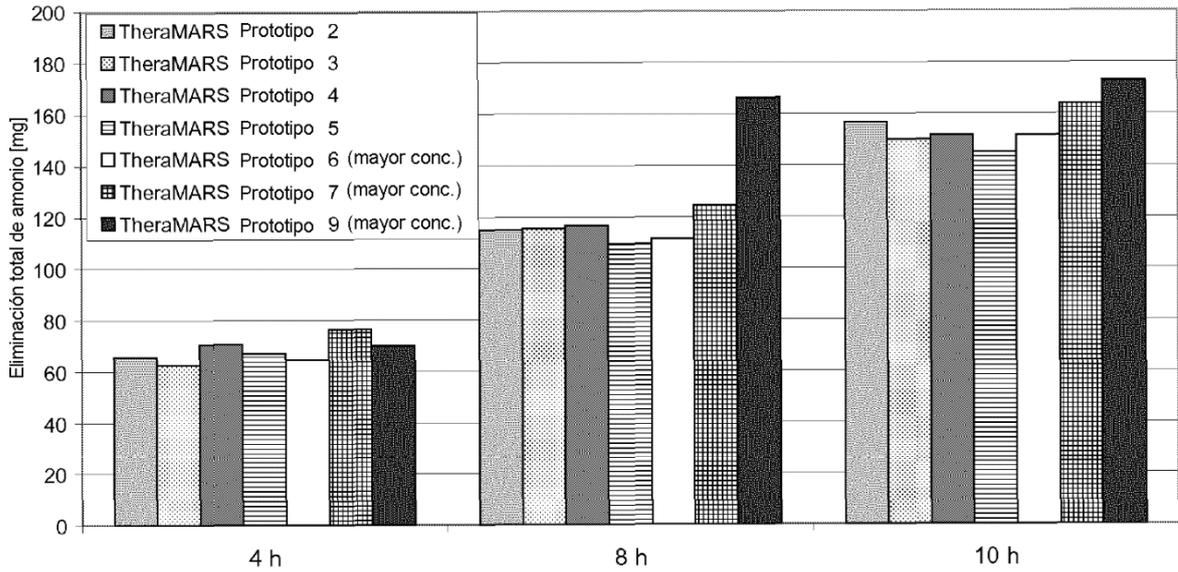


Fig. 8A

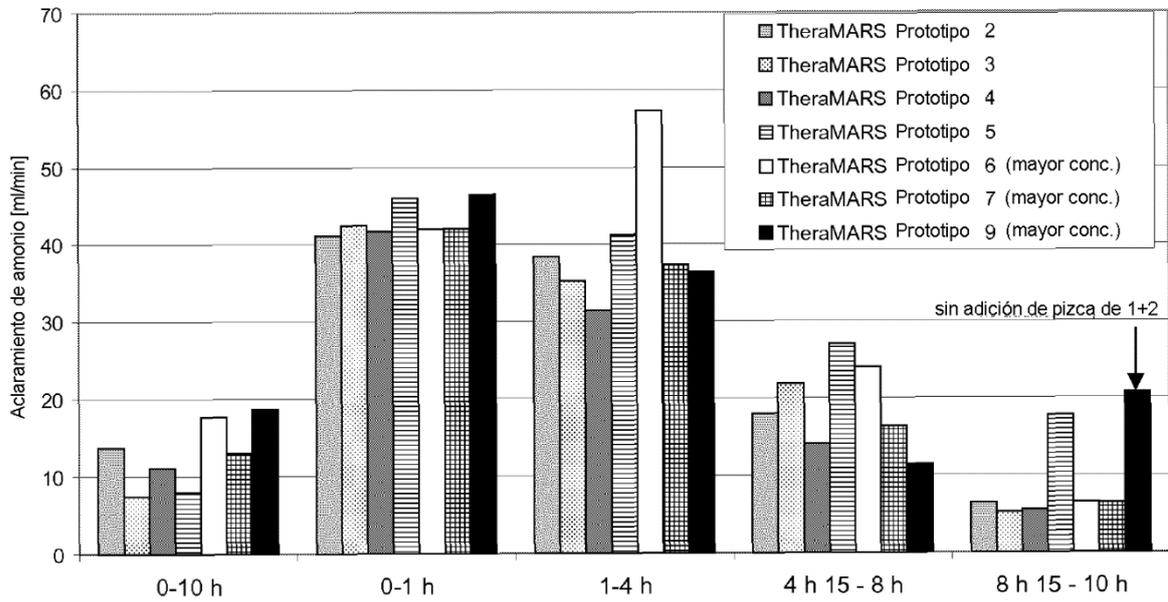


Fig. 8B

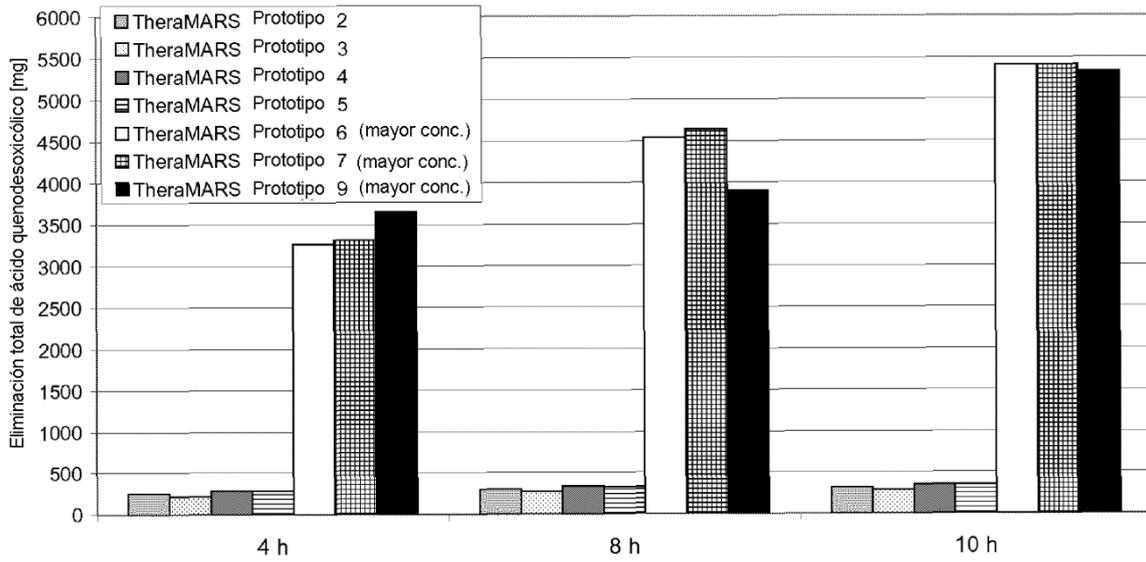


Fig. 9A

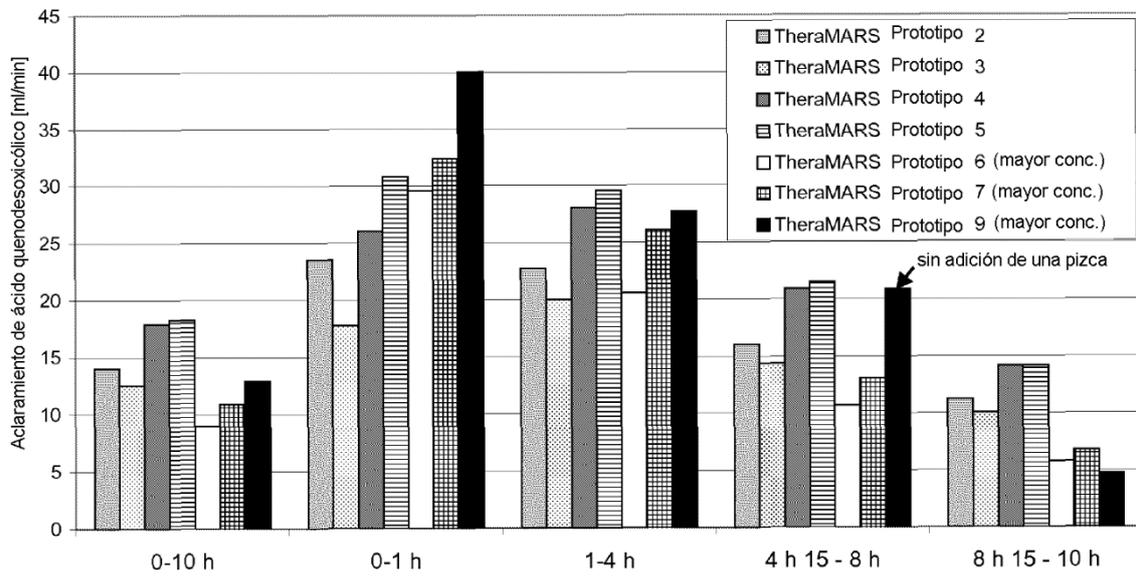


Fig. 9B

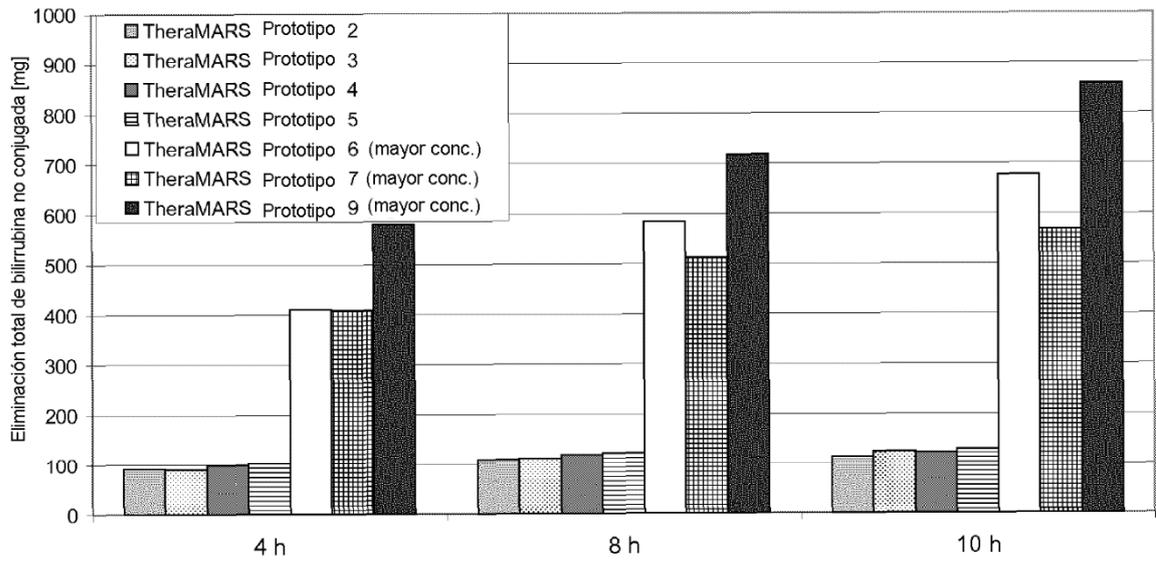


Fig. 10A

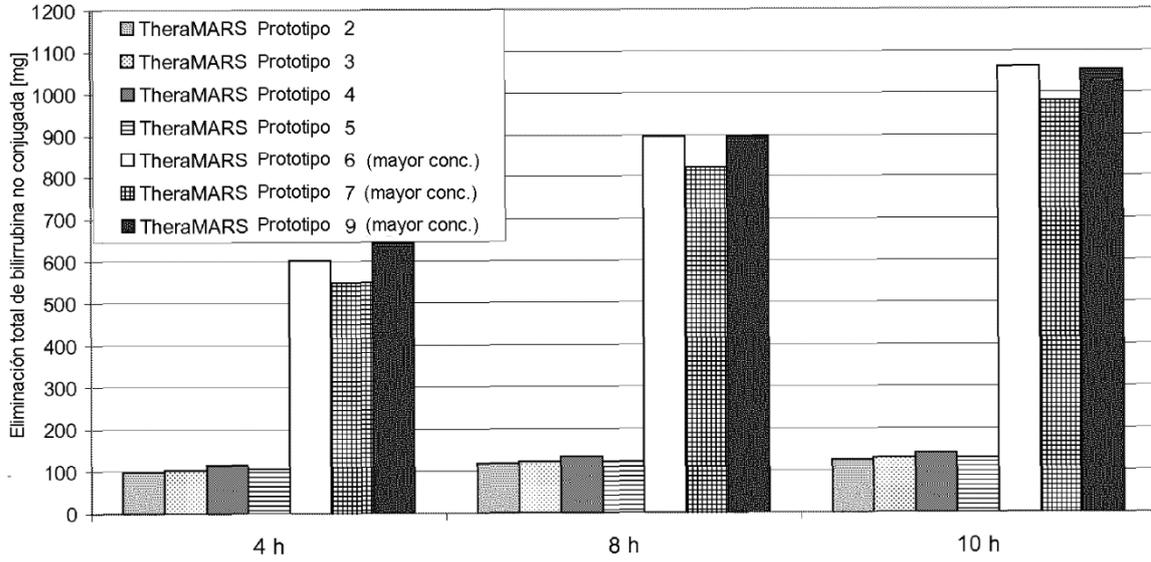


Fig. 10B

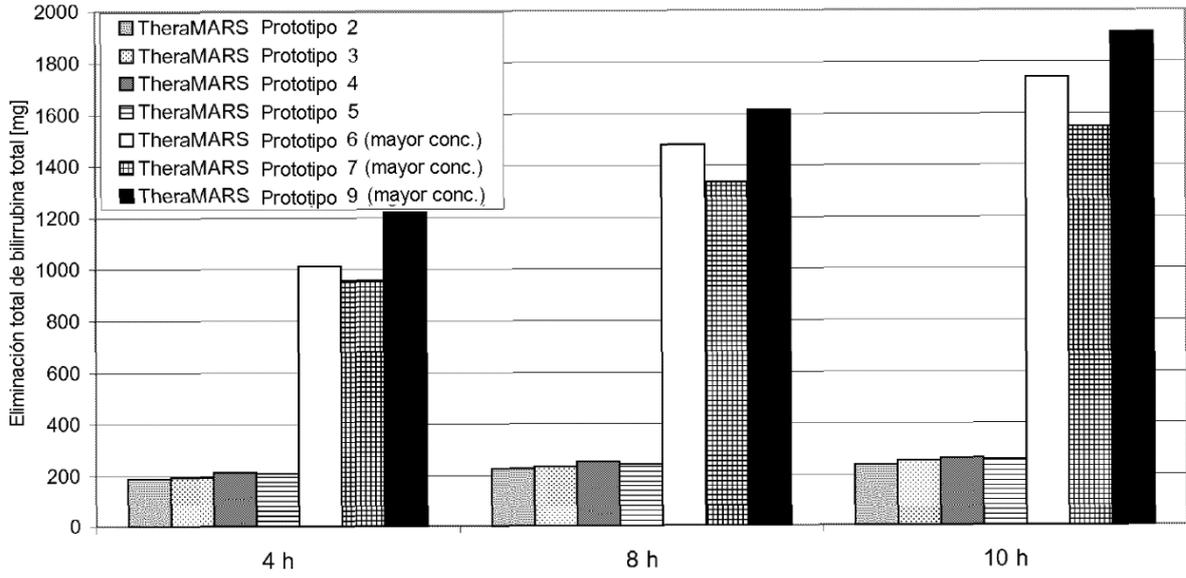


Fig. 10C

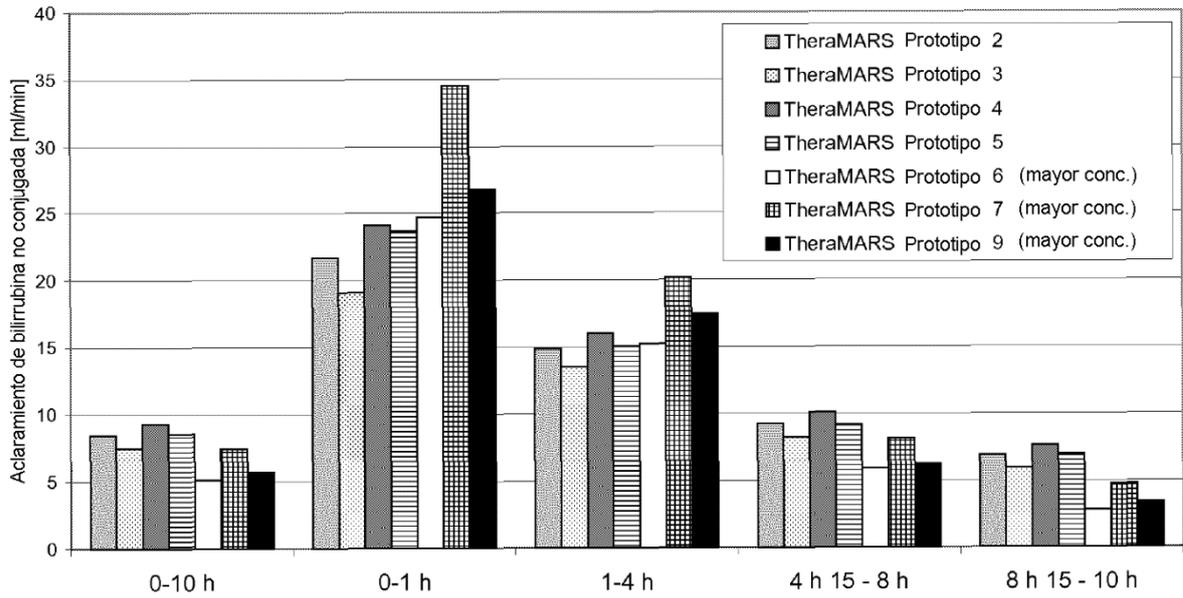


Fig. 10D

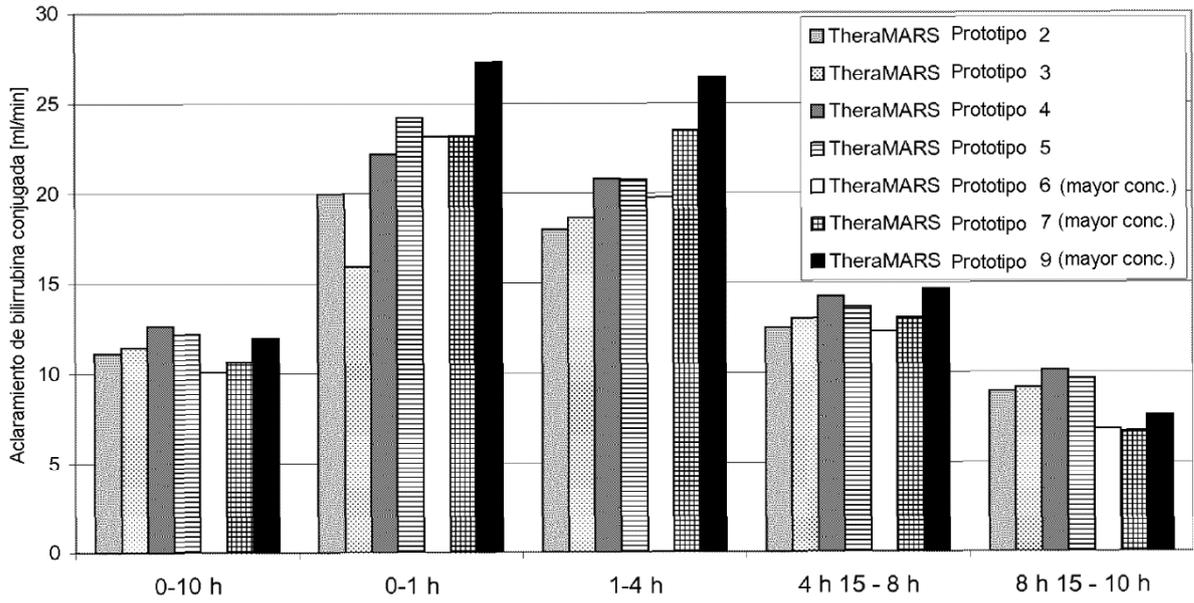


Fig. 10E

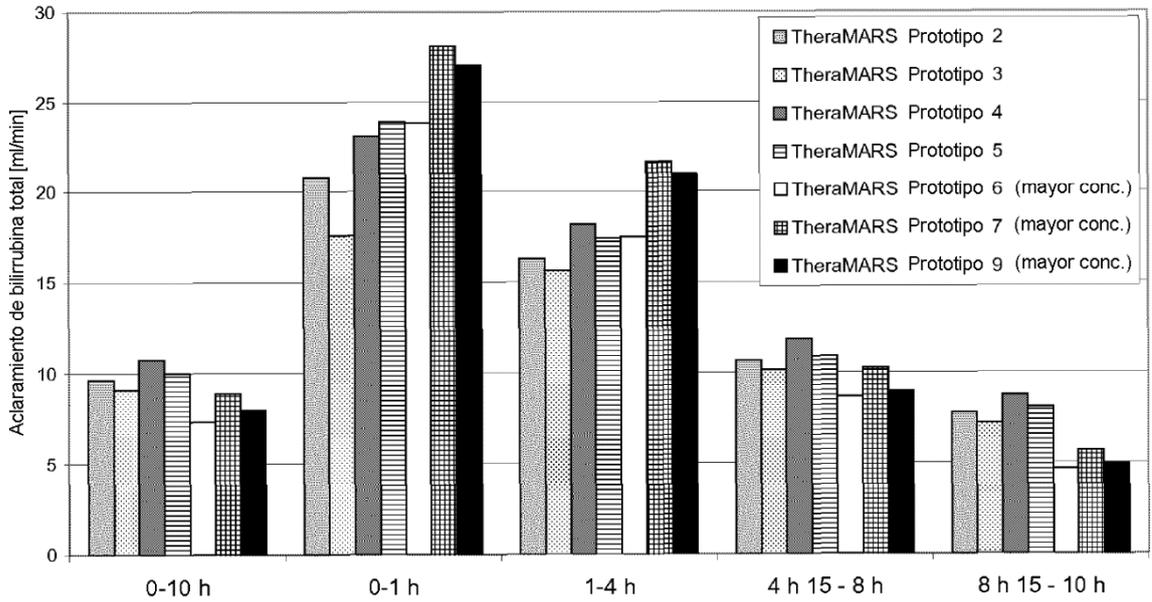


Fig. 10F