

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 754**

51 Int. Cl.:

B01D 63/02 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

B01D 15/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2012 E 12194168 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2735360**

54 Título: **Dispositivo de adsorción que combina perlas y membranas de fibra hueca**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

FLIEG, RALF;
KNOER, TORSTEN;
FREUDEMANN, WOLFGANG;
YILDIRIM, MEHMET;
REMPFER, MARTIN;
WAGNER, STEFFEN y
STORR, MARKUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 626 754 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

Dispositivo de adsorción que combina perlas y membranas de fibra hueca

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un aparato de filtrado que tiene un alojamiento cilíndrico y una pluralidad de fibras huecas, siendo combinadas las fibras huecas para formar un haz en el alojamiento y siendo encapsuladas y mantenidas en cada caso en los lados finales en un compuesto de moldeo, y en el que el espacio de filtrado se llena con partículas de una sustancia química o físicamente activa. La invención se refiere además a un método para la fabricación de tal aparato de filtrado, a la utilización del aparato de filtrado en aplicaciones médicas, químicas y/o biotecnológicas, y a un aparato y su utilización para la fabricación del aparato de filtrado.

10 Descripción de la Técnica Relacionada

15 Existen muchas aplicaciones que requieren el tratamiento de un fluido para cambiar su composición, por ejemplo eliminar un compuesto no deseado de dicha solución o recoger un compuesto de la solución. En algunos casos el fluido necesita ser tratado químicamente, tal como, por ejemplo, por un tratamiento catalítico o enzimático de una o más de las sustancias contenidas en el fluido. Se pueden encontrar ejemplos para tales aplicaciones en el campo médico, biotecnológico o químico. Ejemplos típicos para las aplicaciones mencionadas son el aislamiento de sustancias diana de las suspensiones celulares, por ejemplo proteínas o péptidos que han sido producidos por células específicamente modificadas, tales como anticuerpos u hormonas; la eliminación de sustancias diana de la sangre o de productos sanguíneos, tales como factores de coagulación; o la modificación enzimática o descomposición de sustancias en fluidos, tales como, por ejemplo, urea. Otra aplicación importante es la eliminación extracorpórea de sustancias causantes de enfermedades desde la sangre o desde componentes sanguíneos tales como plasma sanguíneo durante el tratamiento de un paciente necesitado de ello.

20 El tratamiento de los fluidos se realiza a menudo llevando el fluido a contacto con un material en partículas, en el que el material como tal tiene una cierta actividad, por ejemplo para adsorber una sustancia diana, o en el que el material sirve como una matriz para inmovilizar grupos funcionales que se unirán selectivamente a la sustancia diana o que tienen una cierta actividad enzimática. Por consiguiente, la interacción entre el material en partículas y la sustancia diana puede estar basada en la afinidad específica entre el material portador y la sustancia diana, en el que típicamente los ligandos con una afinidad específica para la sustancia diana en el fluido están acoplados al material portador. Tales ligandos se pueden unir específicamente a una sola sustancia diana o, alternativamente, a un grupo de objetivos que tienen una cierta característica común. Típicamente, tal ligando puede ser un anticuerpo contra una sustancia diana. Alternativamente, el ligando puede ser una sustancia a que la se unirá específicamente un anticuerpo. Los ligandos pueden constar también de grupos cargados que se unirán luego a las sustancias diana que tienen la carga opuesta respectiva. La interacción puede estar basada igualmente en la interacción hidrófila o hidrófoba, el intercambio catiónico o aniónico, la adsorción, reacciones enzimáticas o catalíticas o similares. El material en partículas también puede ser utilizado como una fuente de sustancias que son liberadas del material en partículas en el fluido que pasa por dicho material. En aplicaciones de tratamiento de sangre extracorpórea, la liberación de heparina o de trombina puede ser mencionada como ejemplos para tal uso.

25 Se conocen distintas aplicaciones médicas de dispositivos que combinan, dentro del dispositivo de filtrado, membranas de fibra hueca que están dispuestas como un haz dentro del dispositivo, y material en partículas que está o bien distribuido en el espacio de filtrado del dispositivo, es decir alrededor de las fibras huecas, o bien conectado en serie dentro de un cartucho o directamente dentro del mismo alojamiento al módulo de membrana de fibra hueca (véase, por ejemplo, el documento US 2002/0125184 A1). Para un número de aplicaciones es necesario o deseable someter un fluido que ha de ser tratado a diferentes tratamientos subsiguientes. En caso de aplicaciones de bioprocesamiento, puede ser necesario primero eliminar las partículas más grandes con un filtro previo antes de someter al fluido a una cromatografía de afinidad, o, especialmente con respecto a aplicaciones médicas, mantener ciertos componentes del fluido separados de la matriz de cromatografía de afinidad. En todas estas aplicaciones, sin embargo, es importante lograr una productividad y selectividad elevadas con respecto al tratamiento. Los requisitos variables de cualquier tratamiento pueden ser satisfechos adaptando o bien las membranas de fibra hueca y/o el material en partículas utilizado.

30 Se han descrito ya en la técnica anterior varios dispositivos que contienen tanto membranas de fibra hueca como material en partículas en el exterior de las fibras huecas. Sin embargo, la técnica anterior no proporciona ninguna enseñanza o descripción del diseño final de tal módulo de membrana de fibra hueca y ningún módulo de este diseño se ha hecho público o está actualmente en uso, probablemente debido a los muchos problemas conectados con la construcción óptima de tal dispositivo que tiene que permitir una permeabilidad suficiente de flujo de modo que las sustancias diana que entran en el espacio de filtrado del dispositivo son distribuidas a lo largo de todo el material en partículas activo.

55 El documento EP 0 341 413 describe un módulo adsorbente para el tratamiento de sangre total, en el que la sangre fluye a través de la luz de las fibras huecas. El plasma entra en el espacio de filtrado como permeato. En una realización, el

módulo descrito no tiene salida para el plasma, que en vez de ello vuelve a entrar en la luz de las fibras huecas. El módulo, sin embargo, no comprende material en partículas activo en el espacio de filtrado sino que los grupos funcionales son inmovilizados sobre los poros y la envoltura externa de la membrana.

5 El documento US 2003/0111414 A1 está dirigido a un módulo de membrana para el tratamiento específico de sustancias de fluidos que comprende dos elementos de membrana, que tienen una pared semipermeable, porosa, teniendo cada uno un extremo que apunta hacia el espacio de distribución y el otro hacia el espacio de recogida y una cavidad formada por la pared, en el que los primeros elementos de membrana están encapsulados en un primer compuesto de sellado en el extremo que apunta hacia el espacio de distribución y en un segundo compuesto de sellado en el extremo que apunta hacia el espacio de recogida, de tal manera que los extremos se extienden a través de los compuestos de sellado y cada
10 una de las cavidades de los primeros elementos de membrana está abierta en el extremo que apunta hacia el espacio de distribución así como en el extremo que apunta hacia el espacio de recogida y se abre al espacio de distribución y al espacio de recogida.

15 El documento US 2011/0218512 A1 se refiere a métodos de terapia antiviral que comprenden hacer pasar sangre o plasma a través de un dispositivo de hemodiálisis de afinidad de lectina. En el dispositivo, se hace pasar sangre a través de la luz de una membrana de fibra hueca, donde las lectinas están situadas en el espacio extraluminal del cartucho, que acepta e inmoviliza los virus. El dispositivo está diseñado de manera que permita que el plasma producido in situ deje el dispositivo a través de un puerto de salida de plasma. El plasma no vuelve a entrar así en la luz de las fibras huecas.

20 El documento US 2009/0304677 A1 se refiere a métodos para eliminar partículas microvesiculares tales como esoxomas de la sangre, en los que, en una realización específica, la sangre es hecha circular a través de un circuito de circulación extracorpórea que utiliza un cartucho de fibra hueca. Las membranas de dichas fibras huecas tienen permeabilidad suficiente para que las microvesículas sean eliminadas a través de la membrana de las fibras huecas y a un área fuera de las fibras que contiene agentes capaces de adherirse a las microvesículas de tal manera que dichas microvesículas son unidas a dicho agente y no vuelven a entrar sustancialmente en las fibras huecas. Sin embargo, la preparación y/o utilización de tal dispositivo no ha sido descrita y no se ha dado a conocer públicamente.

25 El documento WO91/08782 describe la utilización de esferas de vidrio en el lado de envoltura de un módulo de membrana de fibra hueca para reducir el volumen muerto. El documento US2004/0069710 y WO00/67885 enseñan a utilizar fibras huecas en combinación con perlas de adsorción en el lado de envoltura. En el documento US3503515 se logran altas densidades de empaquetado de fibras huecas con partículas de arena en el lado de envoltura.

30 En módulos que no tienen una salida para el fluido que entre en el espacio de filtrado bien directamente o bien pasando a través de la pared de la membrana de fibra hueca, el fluido o el permeato tiene que entrar o volver a entrar a la luz de fibra hueca para ser eliminado del módulo. En tales situaciones, el flujo tiende a ser más alto en la región de entrada y más bajo en la parte inferior o la región de salida del módulo. Si el empaquetado del material en partículas no es homogéneo, este problema resulta incluso más pronunciado y la actividad adsorbente, de unión o enzimática, del material en partículas en la región de entrada es agotada pronto, mientras que en otras regiones apenas se utiliza.
35 Además, el fluido fluye a través de material en partículas de tamaños y diámetros de partículas variables a diferentes tasas y presiones. El fluido fluye a una tasa superior y a una presión inferior a través de partículas de diámetro mayor. Por el contrario, el fluido fluye a una tasa más lenta y a una presión superior a través de partículas de diámetro menor. El flujo de un fluido a través de un módulo de filtro donde el material en partículas está presente en el espacio de filtrado del dispositivo o donde el módulo es llenado completamente con tal material en partículas toma diferentes trayectorias de
40 flujo direccional a través del material en partículas. Por ejemplo, el flujo de fluido a través de un material que contiene partículas de gran diámetro dispuestas en un módulo de filtro es esencialmente laminar. Sin embargo, las partículas más grandes pueden tener el inconveniente de un área superficial activa reducida y con un cierto tamaño ya no se pueden posicionar en un módulo de filtro que comprende un haz de fibra hueca sin interrumpir la distribución homogénea de las fibras dentro del módulo. Por otra parte, el flujo de fluido a través de un material que contiene partículas de diámetro pequeño con un área superficial activa elevada ya no es laminar. En general, el fluido fluye en la dirección de las áreas de menos presión que tienden a ser áreas entre la pared interior del alojamiento tubular y el material en partículas y/o en áreas de empaquetado menos denso de las partículas, dando como resultado que el fluido puentee la mayoría del área superficial del material en partículas funcional. Como resultado, el tratamiento del fluido en cuestión especialmente con
45 módulos de filtro que comprenden un haz de membrana de fibra hueca y el material en partículas que rodea las fibras es ineficiente.
50

Por lo tanto, existe una necesidad de un módulo de membrana de fibra hueca que tiene un material en partículas activo en el lado de filtrado del conjunto de módulo que mejora la eficiencia de filtrado de un fluido proporcionando un dispositivo con una elección y asignación optimizadas de las membranas de fibra hueca en el módulo y una elección optimizada y especialmente la distribución de material en partículas en el espacio de filtrado entre y alrededor de las
55 fibras. El dispositivo optimizado debe permitir una permeabilidad suficiente de flujo de modo que las sustancias diana que entran en el espacio de filtrado del dispositivo son distribuidas a lo largo de todo el material en partículas activo.

Resumen

Es un objeto de la presente invención proporcionar módulos de membrana de fibra hueca mejorados de acuerdo con la

reivindicación 1.

La invención proporciona una asignación de fibra hueca dentro del módulo de entre el 15% y el 70%. En una realización de la invención, las fibras huecas utilizadas son membranas de separación de plasma. En otra realización de la invención, las fibras huecas utilizadas son membranas dopadas que tienen partículas integradas en la pared de membrana de las fibras huecas. Todavía en otra realización de la invención, las fibras huecas constan de una membrana de corte alto que permite el paso de sustancias de mayor peso molecular de hasta aproximadamente 70 kD. Aún en otra realización, las fibras huecas utilizadas pueden ser membranas que se utilizan generalmente en aplicaciones dadas.

Otra realización proporciona material en partículas que consta de partículas que tienen un diámetro de entre 1 μm a 400 μm . El material en partículas comprende material portador que puede ser utilizado como tal o que es hecho funcionar adicionalmente uniéndose de manera covalente o no covalente al mismo especies reactivas, ya sea un sustrato, un reactivo, un catalizador o un depurador.

En otra realización de la invención, el material en partículas, es decir las partículas de las que se compone, está distribuido homogénea o uniformemente dentro del espacio de filtrado. Esto significa que el número medio de partículas por volumen dado, tal como, por ejemplo, un cm^3 , es esencialmente el mismo dentro de al menos los dos tercios inferiores del espacio interno del módulo.

Una realización de la invención se refiere al método para preparar módulos de membrana de fibra hueca que tienen las características expuestas anteriormente. En una realización de la invención, el material en partículas es llenado en el espacio de filtrado en su estado seco, en el que el módulo de filtro es mantenido en una posición inclinada. En otra realización de la invención, el material en partículas es llenado en el espacio de filtrado como una suspensión. En una realización, el material en partículas seco o la suspensión del material puede ser introducido en el espacio de filtrado desde la parte superior a la parte inferior a través del puerto de entrada (7a). En otra realización de la invención, la suspensión puede ser introducida en el espacio de filtrado desde la parte inferior a la parte superior a través del puerto de salida (9), en el que el módulo de filtro es mantenido en una posición vertical. En el contexto de la presente invención, las expresiones "puerto de entrada" o "puerto de salida" se asignan a ciertos puertos, independientemente de su uso real. Por ejemplo, un "puerto de salida" como el puerto de salida (9) puede ser utilizado para eliminar fluido del dispositivo y así servir como una "salida" genuina, pero también puede ser utilizado para introducir fluido en el dispositivo, sirviendo así como una "entrada". Sin embargo, con el fin de evitar dobles asignaciones, los puertos respectivos han sido llamados bien puertos de "entrada" o de "salida" sin restringir los puertos a un cierto uso.

En una realización, el proceso de llenado es realizado con un dispositivo de llenado (10) que está diseñado para permitir posicionar el módulo (1) en cualquier ángulo de inclinación, preferiblemente entre 45° y 90°C con respecto a su eje longitudinal. En una realización, el módulo está montado en una posición vertical, es decir en un ángulo de 90°C (fig. 3b). En una realización, el proceso comprende alternativamente girar el módulo en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj alrededor de su eje longitudinal en sucesión rápida con un desplazamiento angular total mínimo (θ) de aproximadamente 10° (véase la fig. 4). El movimiento giratorio del módulo durante el llenado del espacio de filtrado, opcionalmente en combinación con un cierto ángulo de inclinación, permite una distribución y depósito mejorados del material en partículas entre las fibras huecas sobre el espacio utilizable completo del alojamiento.

Todavía en otra realización, el módulo durante el proceso de llenado está expuesto 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 en el módulo de filtro durante el llenado mejora además la distribución y depósito homogéneos del material en partículas en el espacio de filtrado. Aumenta además la cantidad de material en partículas que puede ser depositado homogéneamente en el espacio de filtrado del módulo.

De acuerdo con la invención el módulo de filtro se utiliza para recuperar o eliminar terapéuticamente componentes sanguíneos de la sangre o de los productos sanguíneos.

Breve Descripción de los Dibujos

La fig. 1 muestra una representación esquemática de un módulo de membrana de fibra hueca no de acuerdo con la invención. El módulo comprende una pluralidad de fibras huecas (3) dentro de un alojamiento (2), un espacio de distribución (6a) y un espacio de recogida (6b), así como compuestos de sellado (5). El espacio de filtrado (4) es llenado con material en partículas. El fluido a tratar entra en el módulo (1) en el puerto de entrada (7a) y fluye a través del material en partículas con el fin de ser tratado. El fluido, o aquellas partes del mismo que son capaces, pasa eventualmente las paredes de membrana de fibra hueca y entra en el espacio de luz de las fibras desde donde deja finalmente el dispositivo a través del espacio de recogida (6b) y del puerto de salida (8). El fluido puede volver a entrar y de nuevo dejar el espacio de filtrado durante el proceso. El puerto de entrada (7b) no se utiliza en este caso. El puerto de salida (9) se puede utilizar como un segundo lugar de salida para el fluido tratado y se puede aplicar una presión negativa para forzar el proceso. En tal caso, un medio de retención (9a) necesita estar en su sitio lo que retiene el material en partículas en el espacio de filtrado.

La fig. 2 muestra una representación esquemática de un módulo de membrana de fibra hueca de acuerdo con la

invención y como se ha mostrado en la fig. 1. En este caso, el fluido a tratar no entra al módulo en el puerto de entrada (7a) sino que es introducido a través del puerto de entrada (7b) desde donde entra al espacio de distribución (6a) y finalmente a la luz de las fibras huecas (3). El fluido o tales partes que pueden pasar la pared de membrana de fibra hueca entran al espacio de filtrado (4) y contactan el material en partículas distribuido en el mismo. El fluido tratado deja el módulo pasando de nuevo la pared de membrana, entra a la luz de las fibras huecas y deja el módulo en el puerto de salida (8) como se ha descrito antes para la fig. 1.

La fig. 3 muestra un dispositivo de llenado (10) que se puede utilizar para preparar un módulo de acuerdo con la invención. El módulo de filtro se puede posicionar en el montaje (11) del dispositivo, que tiene una ranura (12) para alojar el puerto de salida (9) y opcionalmente también el puerto de entrada (7a) del módulo de filtro. El montaje (11) está fijado a la unidad pivotante (14), que está en comunicación fluida con un vibrador lineal neumático (13). El vibrador (13) se puede mover dentro de las ranuras (13a) y (13b), ajustando de este modo el desplazamiento angular de la unidad pivotante (14) y el montaje (11). La unidad pivotante (14) junto con el montaje (11) están diseñados como un elemento móvil que puede ser movido hacia atrás y hacia delante esencialmente alrededor del eje longitudinal del módulo. El dispositivo de llenado puede estar diseñado para permitir una posición vertical (90°) del módulo de filtro durante el llenado (fig. 3B) o una inclinación del módulo de filtro (fig. 3A), dependiendo del proceso de llenado (seco o en suspensión) y las características del material en partículas.

La fig. 4 muestra el dispositivo de llenado (10) de la fig. 3 desde arriba, en el que se puede ver el desplazamiento angular posible de la unidad pivotante (14) y el montaje (11) y el módulo de filtro, dependiendo de la posición del vibrador (13) en las ranuras (13a) y (13b). Cuanto más cerca se posicione el vibrador (13) del montaje (11) mayor será el desplazamiento angular.

La fig. 5 muestra una representación esquemática del proceso para el llenado de suspensión del módulo de filtro, en el que el módulo de filtro (1) es mantenido en una posición vertical (90°) y la suspensión del material en partículas es introducida en el espacio de filtrado a través del puerto de salida (9). Un dispositivo para impactar (19) y un vibrador (10) están habilitados. La suspensión es bombeada en (Q_{Rez}) desde un depósito de alimentación (16) que está equipado con un agitador (20). El disolvente deja el módulo en el puerto de entrada (7b), mientras que el material en partículas permanece dentro del espacio filtrado, y el disolvente es bombeado (Q_{Bout}) al depósito de recepción (17). El disolvente puede ser bombeado de nuevo (Q_{Bin}) al módulo a través del puerto de salida (8) con el fin de ayudar en el proceso de llenado, en el que una unidad (15) de eliminación del aire en suspensión, que está en comunicación con la bomba de vacío (18b), es utilizada para evitar la introducción de burbujas de aire. El puerto de entrada (7a) está cerrado.

La fig. 6 muestra una representación esquemática del proceso para el llenado en seco del módulo de filtro, en el que el módulo de filtro (1) es mantenido en una posición inclinada y en el que el material en partículas en su forma seca es introducido en el espacio de filtrado a través del puerto de entrada (7a). Un dispositivo para impactar (19) y un vibrador (10) están habilitados. El material en partículas seco que es almacenado en un depósito de alimentación (16) es introducido con aire comprimido desde un distribuidor (21). La presión dentro del sistema se regula con la ayuda de reductores de presión (22) y llaves de paso (23) y pinzas (24).

La fig. 7 muestra escaneos de CT de secciones transversales a través de módulos de filtro de fibra hueca, en el que se hacen visibles las perlas modificadas HI. Las fibras huecas pueden ser vistas como puntos oscuros que están distribuidos más o menos uniformemente sobre la sección transversal. Las partes blancas representan perlas. Las áreas más oscuras (negras) representan regiones sin perlas donde no se están absorbiendo rayos X. La fig. 7A muestra los escaneos de CT de un módulo que ha sido llenado con material en partículas seco de acuerdo con el Ejemplo 4 y de acuerdo con métodos de llenado estándar sin vibrador y/o dispositivo para impactar, pero con un golpeteo manual contra el alojamiento con el fin de permitir que las perlas sean introducidas antes de que el espacio de filtrado pueda ser llenado con más perlas y tras el control visual el espacio de filtrado sea llenado completamente con el material. Las partes oscuras se pueden observar principalmente en la parte central del módulo donde se depositan significativamente menos perlas o no se depositan perlas que en la periferia, donde el color blanco representa la presencia de perlas. La fig. 7B muestra los escaneos de CT de un módulo que ha sido llenado esencialmente de acuerdo con la presente invención, es decir en la presencia de un vibrador lineal neumático, sin embargo en la ausencia de un dispositivo para impactar (véase el Ejemplo 4). Las perlas (blancas) están distribuidas de una manera significativamente más homogénea que en la fig. 7A sobre la sección completa del módulo.

La fig. 8 muestra las secciones longitudinales de los módulos de filtro que se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 4 y como se han utilizado para las secciones transversales de la fig. 3. Líneas grises distribuidas uniformemente representan las fibras huecas dentro del módulo. La fig. 8A (método de llenado estándar) muestra los defectos que ya eran visibles en la sección transversal también sobre la longitud total del módulo. La fig. 8B (llenado de acuerdo con la invención), por el contrario, muestra que las perlas están distribuidas uniforme y homogéneamente sobre esencialmente toda la longitud del módulo y que no existen partes defectuosas que impactarían negativamente en la eficiencia del módulo.

La fig. 9 muestra una representación esquemática de un módulo no de acuerdo con la invención, que incluye parámetros posibles del alojamiento, en el que el fluido a tratar entra al dispositivo a través de un puerto de entrada que está en comunicación con el espacio de filtrado del módulo. El fluido tratado deja el módulo después del paso de la pared de membrana de fibra hueca a través del puerto de salida que está en comunicación con el espacio de luz de fibra hueca.

La fig. 10 muestra una representación esquemática de un módulo de acuerdo con la invención, que incluye parámetros posibles del alojamiento, en el que el fluido a tratar entra al dispositivo a través de un puerto de entrada que está en comunicación con el espacio de luz de fibra hueca del módulo. El fluido o partes del mismo pasan la pared de membrana y entran en contacto con el material en partículas en el espacio de filtrado, desde donde el fluido tratado vuelve a entrar al espacio de luz de fibra hueca y deja eventualmente el módulo a través del puerto de salida que está en comunicación con dicho espacio de luz.

La fig. 11 muestra escaneos de CT de secciones transversales a través del módulo 2 de filtro de fibra hueca del Ejemplo 5. Las fibras huecas pueden ser vistas como puntos oscuros que están distribuidos más o menos uniformemente sobre la sección transversal. Las partes blancas representan perlas. Las figs. 11A a 11D muestran los escaneos de CT de un módulo que ha sido llenado con una suspensión de material en partículas de acuerdo con la invención y con una relación de llenado de 0,85. La fig. 11B es una sección transversal a través del tercio superior del filtro, la fig. 11C a través de la sección media y la fig. 11D a través del tercio inferior del filtro. Hay esencialmente secciones no oscuras visibles que representan vacíos donde está ubicado el material que no está en partículas.

La fig. 12 muestra escaneos de CT de secciones transversales a través del módulo 4 de filtro de fibra hueca del Ejemplo 5. Las fibras huecas pueden ser vistas como puntos oscuros que están distribuidos más o menos uniformemente sobre la sección transversal. Las partes blancas representan perlas. Las figs. 12A a 12D muestran los escaneos de CT de un módulo que ha sido llenado con una suspensión de material en partículas de acuerdo con la invención y con una relación de llenado de 0,85. La fig. 12B es una sección transversal a través del tercio superior del filtro, la fig. 12C a través de la sección media y la fig. 12D a través del tercio inferior del filtro. Hay esencialmente secciones no oscuras visibles que representan vacíos donde está ubicado el material que no está en partículas.

Descripción Detallada

Es un objeto de la presente invención proporcionar módulos de membrana de fibra hueca mejorados que comprenden material en partículas química y/o físicamente activo en el espacio de filtrado del módulo para el tratamiento de fluidos en aplicaciones de bioprocesamiento o médicas.

La expresión “sustancia diana” como se utiliza en este documento significa sustancias o compuestos que están distribuidos en un fluido y que han de ser o bien recuperados de dicho fluido por razones de purificación y uso adicional o bien que han de ser retirados de dicho fluido para ser desechados.

La expresión “material en partículas” como se utiliza en este documento se refiere al material que es llenado y puebla el espacio de filtrado de un módulo o filtro de membrana de fibra hueca. El material en partículas es denominado generalmente, a lo largo de la descripción, como que consta de partículas que tienen un cierto diámetro medio. Dichas partículas, por razones de simplicidad, se considera que tienen una forma convexa, cuyo diámetro está definido para ser la distancia mayor que se puede formar entre dos líneas paralelas opuestas tangentes a su límite, y la anchura está definida para ser la distancia mínima menor. En general se asume que las partículas han de ser esencialmente de naturaleza esférica, lo que significa que el diámetro y la anchura son iguales.

La expresión “homogéneo” como se utiliza en este documento significa que el material en partículas, es decir las partículas de las que se compone, está distribuido uniformemente sobre el espacio de filtrado (véase, por ejemplo, la fig. 11B-11D). Esto significa que el número medio de partículas por volumen, por ejemplo cm^3 , es esencialmente el mismo sobre el espacio de volumen completo del dializador. La expresión “esencialmente el mismo” utilizada en conexión con el número medio de partículas en un cm^3 significa que el número de partículas en un área de volumen dado de 1 cm^3 puede diferir del número de partículas en un segundo área de volumen de 1 cm^3 sólo hasta un 20%. Tal distribución homogénea es obligatoria, de acuerdo con la invención, al menos en las tres cuartas partes inferiores del módulo, pero debe ser homogénea preferiblemente sobre la longitud completa del dispositivo.

La expresión “material portador” como se utiliza aquí puede ser equivalente a la expresión “material en partículas” o puede referirse a un material que es hecho funcionar adicionalmente antes de ser utilizado como un “material en partículas” y llenado en el espacio de filtrado de un dispositivo de acuerdo con la invención. Se desprende claramente del contexto respectivo qué significado se tiene que atribuir a la expresión. Por consiguiente, en una realización de la invención, el material portador se utiliza directamente para ser llenado en el espacio de filtrado del dispositivo de acuerdo con la invención. En otra realización de la invención, la expresión “material portador” se refiere a una matriz básica que es hecha funcionar adicionalmente uniéndose de manera covalente o de manera no covalente a la misma especies reactivas, ya sea un sustrato, un reactivo, un catalizador o un depurador, antes de ser utilizada dentro de un dispositivo de acuerdo con la invención. Las especies reactivas o grupos funcionales comprenden, por ejemplo, sustancias que tienen afinidad a una sustancia diana, tales como ligandos para separación por afinidad que pueden actuar selectiva o no selectivamente, y que pueden estar unidos al material portador directamente o a través de separadores. Los métodos para unir ligandos a una superficie son conocidos en la técnica. Los grupos funcionales que pueden ser unidos al material portador también pueden ser sustancias que tienen actividad enzimática, tales como enzimas. Los grupos funcionales pueden de otra manera tener propiedades iónicas, hidrófilas o hidrófobas. En otra realización de la invención y como se ha mencionado antes, el “material portador” como tal ya exhibe actividad química o física, tal como, por ejemplo, propiedades iónicas, hidrófobas o hidrófilas, que pueden ser utilizadas para unirse a una o más sustancias

diana o a ciertas clases de sustancias diana o para adsorberlas del fluido a tratar de acuerdo con la invención. Los términos “material portador” y “material en partículas” se pueden utilizar así de manera intercambiable. El material en partículas, en el contexto de la presente invención, puede ser así un material portador que tiene ya una funcionalidad o que se ha modificado adicionalmente con grupos químicos específicos o ligandos para ciertas aplicaciones.

5 La expresión “adsorción” como se utiliza en este documento se refiere a la división preferencial de sustancias desde fase líquida sobre la superficie de un sustrato sólido (el material en partículas). La adsorción física es causada principalmente por fuerzas de van de Waals y fuerzas electrostáticas entre las moléculas de adsorbato y los átomos que componen la superficie adsorbente. Así los adsorbentes están caracterizados primero por propiedades superficiales tales como área superficial y polaridad. Los adsorbentes no polares son referidos generalmente como “hidrófobos”. Los adsorbentes carbonosos, los adsorbentes poliméricos y la sílica son adsorbentes no polares típicos.

10 En una realización de la invención, el material en partículas presente en un módulo de acuerdo con la invención consta de partículas que tienen un diámetro medio de desde 1 μm a 400 μm . El tamaño de las partículas influye en las propiedades de un módulo de acuerdo con la invención, ya que el tamaño de partícula junto con la porosidad del material tienen un impacto sobre la capacidad y el rendimiento de las partículas. Por una parte, es posible mejorar la capacidad de adsorción del material en partículas utilizando partículas más pequeñas de una especie dada y/o moliendo partículas. Por otra parte, utilizar partículas muy pequeñas, especialmente partículas por debajo de un diámetro medio de aproximadamente 100 μm , a menudo da como resultado una resistencia de flujo aumentada que conduce a un intercambio reducido de sustancias. Si las partículas resultan demasiado pequeñas, el intercambio de sustancias puede incluso llegar a un punto muerto. Con partículas que tienen un diámetro medio de entre 1 μm y 400 μm es aún generalmente posible controlar y optimizar el intercambio de sustancias en un dispositivo de acuerdo con la invención. Por ejemplo, es posible responder a una resistencia de flujo aumentada debido a la utilización de pequeñas partículas con un aumento en densidad de empaquetado (asignación de fibra). Con partículas que tienen un diámetro medio mayor, es posible utilizar una densidad de empaquetado inferior. Sin embargo, es aconsejable utilizar densidades de empaquetado superiores si la homogeneidad de la distribución del material en partículas necesita ser mejorada. Con partículas que tienen un diámetro mayor, puede resultar difícil distribuir uniformemente tales partículas entre las fibras huecas, dando como resultado nuevamente vacíos que deben ser expresamente evitados. Además, las partículas más grandes son más propensas a dañar las fibras huecas.

15 Los materiales portadores o los materiales en partículas que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención como se ha expuesto anteriormente son ampliamente conocidos en la técnica y están a menudo disponibles comercialmente. Los materiales portadores pueden ser seleccionados, sin limitación, del grupo que comprende gel de sílice, dextrano, agarosa, polímeros de nailon, polímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, copolímeros de etileno y anhídrido de ácido maleico, aminopropilsílice, aminocelita, perlas de vidrio, silicato que contiene tierra de diatomáceas u otros sustratos o matrices conocidos en la técnica.

20 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, el material en partículas pueden constar de partículas hidrófobas, descargadas que comprenden adsorbentes carbonosos, adsorbentes poliméricos y sílice hidrófoba, tales como, 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), poli(1-feniletieno-1,2-diil) (Thermocole), carbono activado o sílice hidrófoba, que es sílice que tiene grupos hidrófobos unidos químicamente a la superficie, o combinaciones de ellos. La sílice hidrófoba puede estar hecha tanto de sílice ahumada como precipitada. Los grupos hidrófobos que se pueden utilizar son, por ejemplo, cadenas de alquilo o de polidimetilsiloxano. Las partículas de carbono que se pueden utilizar de acuerdo con la invención puede ser derivados, por ejemplo, del carbono tales como Printex® XE2 (Degussa AG).

25 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el material en partículas puede constar de partículas de intercambio catiónico que se pueden utilizar sin modificación adicional. Tal material de intercambio catiónico está basado generalmente en matrices de agarosa, celulosa, dextrano, metacrilato, poliestireno o ácido poliacrílico. Tales materiales son generalmente conocidos y están a menudo disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo nombres registrados tales como Sepharose® CM, CM, Sephadex, Toyopearl®, Amberlite®, Diaion™, PuroLite®, Dowe® y Duolite® SO₃H, respectivamente.

30 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, el material en partículas puede constar de material de intercambio aniónico que puede ser utilizado sin modificación adicional. Tal material de intercambio aniónico puede estar basado en poliestireno o estireno-divinilbenceno y que puede ser no modificado o modificado con ácidos sulfónicos, poliaminas o aminas cuaternarias o terciarias. De acuerdo con un aspecto de la invención, las partículas están basadas en un copolímero de estireno y grupos activos que llevan divinilbenceno tales como grupos de amonio cuaternario, grupos de dimetiletanolamina, grupos de dimetiletanolbencil amonio, grupos benciltrialquil amonio, grupos funcionales de bencildimetil(2-hidroxietil) amonio y/o de trimetilbencil amonio. De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, las partículas utilizadas están basadas en un copolímero de estireno y divinilbenceno que lleva grupos de amonio cuaternario. De acuerdo con un aspecto de la invención, el copolímero de estireno y divinilbenceno lleva grupos funcionales de trimetilbencil amonio, que son también referidos como Colestiramina, Cuemid, MK-135, Cholbar, Cholbar, Questran, Quantalan, Colestiramina o Dowex® 1x2-C1. Tales medios de intercambio aniónico que se pueden utilizar se conocen, por ejemplo, bajo el nombre registrado Amberlite®. El Amberlite® comprende, por ejemplo, una matriz formada

de estireno-divinilbenceno que tiene grupos activos o funcionales tales como grupos de amonio cuaternario, grupos de bencildimetil(2-hidroxi)etil amonio o grupos de dimetiletanolamina. Otros medios de intercambio aniónico que se pueden utilizar se conocen por ejemplo, bajo el nombre registrado Dowes®. El Dowes® comprende, por ejemplo, una matriz formada de estireno-divinilbenceno que puede tener grupos activos o funcionales tales como trimetilbencilamonio.

5 En la invención, el material portador se utiliza en la forma de perlas, que son partículas pequeñas, esencialmente esféricas, que pueden diferir en tamaño y composición y tienen un diámetro medio del orden de 10 µm a 500 µm. Las perlas comprenden, por ejemplo, partículas rígidas, porosas, tales como, por ejemplo perlas de sílice, con un tamaño de poro controlado, en las que la distribución del tamaño de poro puede variar sobre un amplio rango y pueden ser elegidas de acuerdo con las necesidades específicas; perlas magnéticas, tales como polisacárido-poliestireno magnético, sílice-poliestireno, sílice-polisacárido, polisacárido-poli(alquilocianoacrilato) o partículas de polisacárido-poli(ácido láctico);
10 partículas a base de geles de polímero hidrófilo, tales como, por ejemplo, dextranos, poli(N-isopropil acrilamida), poli(vinilmetiléter) o poli(2-hidroxi)etilmetacrilato).

Las perlas adecuadas son, por ejemplo, resinas disponibles comercialmente conocidas por un experto en la técnica. En una realización de la invención, se puede utilizar Tosoh Toyopearl® AF Amino o Epoxy650-M. El Toyopearl® es un polímero metacrílico que incorpora alta estabilidad mecánica y química. El Toyopearl® AF-Epoxy 650-M es una resina de soporte activada para cromatografía de afinidad y tiene una funcionalización de epóxido de 800 µmol/g. El producto se prepara mediante una funcionalización de epoxi de alta densidad de Toyopearl® HW-65. Este material es especialmente útil cuando se han de acoplar especies de bajo peso molecular a la matriz. La distribución de tamaño de partícula está entre 40 y 90 µm. Otra matriz adecuada es Toyopearl® AF-Amino 650-M que es una resina de soporte reactiva para cromatografía de afinidad y tiene funciones amino de 100 µmol/ml. El producto se prepara introduciendo grupos amino en Toyopearl® HW-65. El material aminoactivado es capaz de inmovilizar ligandos con grupos carboxilo o formilo. Otra matriz disponible comercialmente es Toyopearl® AF-Carboxy 650 M que tiene funciones carboxílicas de 100 µmol/ml.
15
20

Otro material de matriz disponible comercialmente es ChiralVision ImmoBead™ 350 o ChiralVision ImmoBead™ 150. Este tipo de perlas es un copolímero reticulado de metacrilato que lleva grupos oxirano de 100 µmol/g que son adecuados para la inmovilización covalente de una variedad de enzimas. Las perlas porosas están diseñadas especialmente para tener una limitación de difusión baja que permita la inmovilización de enzimas con actividades específicas altas. La distribución de tamaño de partícula está entre 300 y 700 µm. Otro material de matriz disponible comercialmente es Mitsubishi ReliZyme™ EXE 135. La matriz es un copolímero reticulado de metacrilato que contiene grupos oxirano de 166 µmol/g. El diámetro medio de poro está entre 40 y 60 nm, mientras el rango de tamaño de partícula es 100 – 300 µm y 200 – 500 µm, dependiendo del producto. Mitsubishi ReliZyme™ EXE 148 es un tipo equivalente de matriz, sin embargo con un tamaño de partícula más pequeño (en promedio aproximadamente 60 µm).
25
30

En una realización de la invención, el material portador se modifica uniéndolo al mismo, con métodos conocidos en la técnica, especies reactivas. Tales especies reactivas pueden ser un sustrato, un reactivo, un catalizador o un depurador. Tales especies reactivas o grupos funcionales comprenden, por ejemplo, sustancias que tienen afinidad a una sustancia diana, tales como ligandos para separación por afinidad que pueden actuar selectiva o no selectivamente, y que pueden estar unidos al material portador directamente o a través de separadores. Los ligandos en el campo de cromatografía de afinidad son generalmente conocidos en la técnica.
35

En una realización de la invención, tal separación por afinidad se refiere a aplicaciones de bioprocesamiento, que comprenden, sin limitación, la limpieza de anticuerpos monoclonales, la eliminación de proteasas, DNAsas o RNAsas para estabilizar fluidos biológicos, la recuperación de sustancias diana tales como péptidos o enzimas de los productos celulares aguas abajo de la fermentación celular.
40

En otra realización de la invención, tal separación por afinidad se refiere al tratamiento de sangre total, plasma sanguíneo u otros productos sanguíneos, por ejemplo para recuperar o eliminar terapéuticamente componentes sanguíneos de la sangre o los productos sanguíneos. La expresión “producto o productos sanguíneos” en el contexto de la presente invención se refiere a cualquier componente de la sangre que se recoge de un donante. La mayoría de los productos sanguíneos constan de componentes procesados específicos tales como glóbulos rojos, plasma sanguíneo, o plaquetas. Los ejemplos incluyen crioprecipitado, PF24, plasma congelado fresco y crio-sobrenadantes. Muchos productos sanguíneos están hechos del componente de plasma de sangre. El plasma contiene un gran número de proteínas, cada una de las cuales realiza una misión diferente dentro de la sangre y es utilizada por separado como un producto sanguíneo.
45
50

En una realización de la invención, un hemodializador o hemodiafiltro puede estar conectado en serie con, o acoplado directamente a, un módulo de filtro de acuerdo con la invención. Los hemodializadores o hemodiafiltros eliminarán entonces las sustancias que son normalmente eliminadas por tal hemodializador o hemodiafiltro. En el módulo de filtro subsiguiente de acuerdo con la invención, en el que la sangre total pasa el módulo de filtro a través de membranas de fibra hueca elegidas apropiadamente, tales como, por ejemplo, membranas de separación de plasma, las toxinas pueden ser eliminadas de la sangre proporcionando el grupo funcional apropiado sobre el material en partículas en el espacio de filtrado, que de otra manera no pueden ser eliminadas mediante métodos de hemodiálisis o hemodiafiltrado estándar. La expresión “toxinas”, en el contexto de la presente invención, significa sustancias que influyen negativamente en la salud de una persona, incluyendo sustancias exógenas que han sido absorbidas por tal persona o sustancias endógenas que
55

han sido generadas dentro del cuerpo, tales como, por ejemplo, citoquinas, y pirógenos.

En otra realización de la invención, el módulo de filtro de la invención recibe el dializado de los hemofiltros o hemodiafiltros, que contienen las sustancias que han sido eliminadas de la sangre de un paciente. Dependiendo de la naturaleza de la membrana utilizada en tal hemofiltro o hemodiafiltro, el dializado contiene las sustancias eliminadas normalmente mediante métodos de hemodiálisis o hemodiafiltrado estándar, tales como, por ejemplo, urea, o moléculas más grandes de hasta 30 kD o de hasta 40 kD o de hasta 50 kD o de hasta 60 kD o de hasta 70 kD o de hasta 80 kD. Así, las membranas que tienen poros con un tamaño mayor pueden permitir el paso de, por ejemplo, citoquinas, albúmina y toxinas unidas a la albúmina. El módulo de filtro de acuerdo con la invención puede estar adaptado con un material en partículas apropiado con respecto a una o más moléculas diana específicas que han de ser eliminadas del dializado, por ejemplo con el fin de limpiar o reciclar el dializado para otro uso. En tales casos el material en partículas puede comprender ureasa inmovilizada y/o partículas sorbentes para la eliminación de residuos del fluido de diálisis utilizado, que comprenden carbón activado o carbón vegetal que se sabe que elimina metales pesados, oxidantes, y productos de desecho, y/o material de intercambio iónico ácido para absorber iones de amonio que pueden ser producidos por la ureasa, tal como se describe, por ejemplo, en el documento US 2010/004588 A1.

Todavía en otra realización de la invención, el módulo de filtro de acuerdo con la invención recibe directamente fluidos corporales para eliminar residuos corporales o sustancias tóxicas del fluido, tales como, por ejemplo, la sangre total, el plasma o fluido peritoneal. El módulo funciona así inmediatamente eliminando residuos del fluido corporal. En el caso de sangre total, la utilización de membranas de fibra hueca de separación de plasma permite la eliminación directa de toxinas del plasma producido in situ que interactúa con el material en partículas en el espacio de filtrado antes de que vuelva a entrar en la luz de fibra hueca donde se reúne con la trayectoria de flujo principal y los componentes sanguíneos celulares y deja el módulo en el puerto de salida para ser devuelto al paciente. La tasa de eliminación de toxinas en tal realización depende del caudal de plasma a través del material en partículas, la tasa de unión del material en partículas y el tiempo de residencia en el material en partículas del módulo. Si la tasa de unión de un material en partículas dado es relativamente lenta, entonces los caudales deben adaptarse de tal manera que el tiempo de residencia del fluido a tratar es suficiente para permitir la eliminación efectiva de la sustancia diana. Por consiguiente, se puede determinar para una molécula diana y un material en partículas dados, el mejor rango de caudales de plasma que optimiza las tasas de eliminación de la sustancia diana.

Los grupos funcionales que se pueden unir al material portador también pueden ser sustancias que tienen actividad enzimática, tales como enzimas. La enzima acoplada al separador puede ser elegida entre clases conocidas de enzimas. Las enzimas de interés pueden ser, por ejemplo, óxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas o ligasas. Como enzimas específicas podrían mencionarse las ureasas o esterases. En una realización, sólo se inmoviliza un tipo de enzima en el soporte. En otra realización, se inmoviliza una mezcla de dos o más enzimas. Tales sistemas pueden ser de interés si un producto de una transformación por una primera enzima se convierte en un sustrato para una segunda enzima. Se pueden encontrar ejemplos para tales enzimas inmovilizadas, por ejemplo, en el documento EP 2 316 932 A1, incluidos en este documento por referencia. Los grupos funcionales pueden tener de otra manera propiedades iónicas, hidrófilas o hidrófobas. Los grupos funcionales que se pueden unir al material portador, por ejemplo para proporcionar grupos iónicos, se han mostrado en el documento EP 1 518 870 A1, cuyo contenido está incluido expresamente en este documento por referencia.

De acuerdo con la presente invención es posible combinar diferentes materiales en partículas en un módulo de filtro de acuerdo con la invención. Por ejemplo, es posible combinar materiales en partículas que tienen una funcionalidad diferente o que tienen diferentes grupos funcionales inmovilizados de los mismos. Es aconsejable, sin embargo, combinar material en partículas que tiene esencialmente la misma densidad con el fin de lograr una distribución homogénea de las partículas mezcladas dentro del espacio de filtrado de acuerdo con la invención. Si la densidad de los materiales en partículas utilizada difiere en más del 20%, es difícil introducir y distribuir homogéneamente el material en partículas dentro del espacio de filtrado del alojamiento.

Como se ha mencionado antes, el material en partículas presente en un módulo de acuerdo con la invención consta de partículas que tienen un diámetro medio de desde 1 μm a 400 μm . En otra realización de la invención, las partículas tienen un diámetro medio de desde 1 μm a 100 μm . Todavía en otra realización, las partículas tienen un diámetro medio de desde 100 μm a 200 μm . Todavía en otra realización, las partículas tienen un diámetro medio de desde 200 μm a 300 μm . Todavía en otra realización, las partículas tienen un diámetro medio de desde 300 μm a 400 μm . Todavía en otra realización, las partículas tienen un diámetro medio de desde 100 μm a 400 μm . Un número de materiales que se puede utilizar como material en partículas o portador se someten a hinchado, es decir aumentarán en diámetro medio tras el contacto con agua o una solución acuosa. Por ejemplo, la mayoría de los materiales de intercambio iónico se proporcionan como geles. Tales resinas de intercambio iónico son higroscópicas, y la cantidad de humedad hidratada por el material depende de la reticulación y del tipo de grupo funcional. Las resinas de gel de reticulación baja con grupos funcionales tales como amonio cuaternario contienen grandes cantidades de agua. La adición y eliminación de agua da como resultado así hinchamiento y contracción. En el contexto de la presente invención, los diámetros medios dados se refieren a los diámetros medios máximos de los materiales, es decir después del hinchamiento.

La expresión "relación de llenado" como se utiliza en este documento, se refiere a la relación del volumen en ml de la cantidad máxima de material en partículas, en su forma seca o húmeda, respectivamente, que se puede alojar en el

espacio de filtrado de un módulo de membrana de fibra hueca dado (V_{PM}) y el volumen utilizable en ml del espacio de filtrado de dicho módulo (V_{FS}):

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

5 $V_{PM}(ml)_{PM}$ representa así el volumen del material en partículas que podría alojarse en el espacio de filtrado del dispositivo. $V_{FS}(ml)$ representa el espacio de filtrado utilizable, que se conoce o se puede determinar fácilmente para un módulo de filtro de membrana de fibra hueca dado.

Una relación de 1,0 significaría así que el volumen utilizable completo del espacio de filtrado está ocupado por el material en partículas. Cuanto menor sea la relación, menos material en partículas estará presente en el espacio de filtrado del módulo. La relación de llenado siempre se refiere a módulos en los que esencialmente el volumen utilizable completo del módulo ha sido agotado. "Agotado", en el contexto de la presente invención, significa que no se puede llenar más material en partículas en el dispositivo. $V_{PM}(ml)$ puede ser calculado a partir de la cantidad total de material en partículas en g que ha sido llenado en el módulo con un método dado, dividido por la densidad aparente (g/ml) del material. La densidad aparente de un material en partículas es definida como la masa de las partículas del material dividida por el volumen total que ocupan. Debe observarse que la densidad aparente de un material en partículas puede cambiar dependiendo de cómo se trate el material. Por ejemplo, el material en partículas, simplemente vertido en un cilindro, tendrá una cierta densidad aparente ("densidad aparente"). Si el cilindro es agitado, las partículas se moverán y usualmente se depositan más juntas, dando como resultado una densidad aparente mayor. Por esta razón, la densidad aparente del material en partículas en un módulo que se preparó de acuerdo con la invención es denominada una "densidad compactada" (ρ), que en principio se refiere a la densidad aparente del material en partículas después de la compactación. Para un material dado ρ se puede determinar de acuerdo con DIN ISO 3953. La densidad aparente máxima ("densidad compactada") se alcanza cuando no tiene lugar ninguna compactación adicional del material.

Se puede calcular así el volumen $V_{PM}(ml)$ del material en partículas que se puede alojar en el espacio de filtrado de un módulo de membrana de fibra hueca:

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

25 m_{PM} representa la cantidad de material en partículas que se podría alojar en el espacio de filtrado del módulo. m_{PM} se puede determinar por ejemplo sustrayendo la cantidad de material en partículas restante (filtrado y secado, en caso de que el material se llenara en el módulo como una suspensión) de la cantidad inicial de material en partículas (seco) (véase el Ejemplo 1). ρ representa la densidad de compactación del material en partículas en g/ml de acuerdo con DIN ISO 3953.

30 La asignación de fibra o la densidad de empaquetado en el alojamiento de filtro cilíndrico está entre el 15% y el 75%. En el contexto de la presente invención, la asignación de fibra se calcula a partir del porcentaje de la superficie en sección transversal asignada por las fibras por la superficie en sección transversal utilizable en el alojamiento de filtro. La superficie en sección transversal utilizable corresponde a la superficie en sección transversal. La densidad máxima teórica de empaquetado correspondería a una asignación del 100%. En realidad, se pueden alcanzar densidades de envasado de hasta el 70% o el 75%, dependiendo de las fibras utilizadas.

35 Por consiguiente, en la invención, la densidad de empaquetado de fibra o la asignación de fibra está en el rango del 15% al 75%. Las fibras preferiblemente son distribuidas de manera homogénea sobre la longitud del alojamiento cilíndrico del módulo de filtro, lo que significa que la distancia entre las fibras individuales permanece esencialmente igual sobre la longitud total de las fibras. En otra realización de la invención, la asignación de fibra está entre el 20 y el 55%. Todavía en otra realización de la invención, la asignación de fibra está entre el 45% y el 70%. Aún en otra realización, la asignación de fibra está entre el 55% y el 70%.

40 Las fibras que se pueden utilizar para producir un módulo de acuerdo con la invención pueden ser rectas o rizadas, en donde las fibras rizadas son fibras que tienen una cierta ondulación que es esencialmente sinusoidal pero se puede desviar de tal ondulación sinusoidal sobre la longitud de la fibra, es decir la longitud de onda y/o la amplitud de los rizos de una fibra o de dos o más fibras pueden ser diferentes. Las fibras onduladas y los métodos para ondular fibras se conocen 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 de filtro son onduladas. En otra realización de la invención, todas las fibras en el módulo de filtro son fibras rectas.

50 El tipo de fibras huecas utilizado en un módulo de acuerdo con la invención puede variar en un amplio rango dependiendo de la aplicación específica para la que esté preparado el módulo. En una realización de la invención, los poros de las membranas de fibra hueca tienen que permitir el paso de la sustancia diana desde el fluido que fluye a través de la luz de las fibras huecas al espacio de filtrado donde puede interactuar con el material en partículas química y/o físicamente activo que puebla el espacio de filtrado. En otra realización de la invención, los poros tienen que permitir

el paso del fluido tratado desde el espacio de filtrado a la luz de las fibras huecas y fuera del módulo de filtro. La sustancia o sustancias diana respectivas permanecerán dentro del espacio de filtrado o pasarán también la pared de membrana de fibra hueca en una forma alterada (por ejemplo, después de la conversión enzimática).

5 Dado que los tipos de membranas pueden variar considerablemente dependiendo de la aplicación o terapia en la que el módulo respectivo puede ser empleado, los tamaños de poro de las membranas utilizadas para producir el módulo pueden variar sobre un amplio rango, por ejemplo, desde entre 3 nm y 1.000 nm de diámetro. Por una parte, el tamaño de poro y así la membrana pueden ser elegidos dependiendo del tamaño de las sustancias que se supone que pasan la membrana o, alternativamente, a las que se impedirá pasar la membrana. Por otra parte, el tamaño de poro de las membranas de fibra hueca también necesita ser suficientemente pequeño con el fin de impedir que el material en partículas en el lado de filtrado pase la pared de membrana y entre eventualmente en la luz de las fibras huecas. Los diámetros medios de tamaño de poro de las membranas son generalmente conocidos en la técnica como lo son los diámetros medios de las partículas que constituyen el material en partículas que se va a utilizar. Así, el experto en la técnica puede elegir consiguientemente la membrana correcta.

15 En una realización, los poros permiten el paso de esencialmente todos los componentes del fluido a tratar desde el espacio de luz de las fibras huecas al espacio de filtrado. En otra realización, los poros permiten el paso de sólo una parte del fluido que se ha de tratar e impiden que los componentes mayores pasen la membrana y entren en el espacio de filtrado.

20 Todavía en otra realización, los poros permiten el paso de esencialmente todos los componentes del fluido que se ha de tratar desde el espacio de filtrado al espacio de luz de las fibras huecas. Aún en otra realización, los poros permiten el paso de sólo una parte del fluido que ha de ser tratado en el espacio de luz de las fibras huecas e impiden que los componentes mayores pasen la membrana y entren en el espacio de luz.

25 Se pueden utilizar diferentes tipos de membranas de fibra hueca conocidas para preparar módulos de la presente invención, dependiendo del uso al que se aplique la membrana. Por consiguiente, se pueden utilizar una amplia variedad de materiales para las membranas. Dependiendo de la aplicación del módulo de la invención, la membrana puede estar hecha de polímeros orgánicos o mezclas de los mismos, en donde los polímeros pueden ser hidrófilos y/o hidrófobos. Los polímeros se pueden seleccionar del grupo que comprende polímeros celulósicos, tales como, por ejemplo, celulosa o celulosa modificada tal como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, celulosa modificada con amina o combinaciones de tales polímeros celulósicos, polímeros sintéticos tales como, por ejemplo, polímeros a base de poliácridonitrilo, polímeros que comprenden poliuretanos, polisulfonas o poliari(éter) sulfonas tales como polisulfona o polietersulfona, fluoruro de polivinilideno, politetrafluoroetileno, alcoholes de polivinilo insolubles en agua, poliamidas alifáticas y aromáticas, poliimidias, polieterimidias, poliésteres, policarbonatos, poliolefinas tales como polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), óxido de polifenileno, polibencimidazolas, y polibencimidazonas, así como mezclas y combinaciones de estos polímeros. Otros polímeros se pueden mezclar como aditivos con estos polímeros o mezclas de polímeros, por ejemplo, óxido de polietileno, polihidroxiéter, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo, o policaprolactona.

35 También es posible utilizar membranas dopadas que están caracterizadas por tener atrapadas en ella pequeñas partículas tales como, por ejemplo, partículas de intercambio iónico o partículas de carbono en una cantidad de preferiblemente 5-40 % en peso. Las membranas dopadas se han descrito, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea nº 11193795.9, incorporada expresamente en este documento por referencia. También es posible hacer uso de membranas que se han sometido a una modificación superficial, por ejemplo para establecer ciertas propiedades de la superficie de membrana tales como, por ejemplo, polisiloxanos, o en la forma de ciertos grupos funcionales, tales como, por ejemplo, los descritos en las Solicitudes de Patente Europea nº 10181793.0, 09013610.2, 11176769.5 y 11176770.3.

45 De acuerdo con un aspecto de la invención, las membranas de fibra hueca para preparar los módulos de la presente invención comprenden membranas de separación de plasma. Las membranas adecuadas para la separación de plasma son conocidas en la técnica y han sido descritas, por ejemplo, en el documento EP 1 875 956 A1 o el documento EP 1 875 957 A1, todas incorporadas en este documento por referencia. Una membrana de separación de plasma que se puede utilizar efectivamente para preparar un producto de acuerdo con la presente invención es una membrana de separación de plasma asimétrica que exhibe alta permeabilidad para todo el espectro de proteínas de plasma y lipoproteínas, reflejado por un alto coeficiente de tamizado de $> 0,90$. En la separación de plasma se desea tener la proteína de plasma total en la fracción de plasma separada, mientras que los componentes corpusculares más grandes de la sangre, como las células sanguíneas y los desechos celulares, son retenidos por la membrana. Además, tal membrana de separación de plasma debe exhibir una porosidad superficial y porosidad total de la membrana elevadas para lograr un alto rendimiento de filtrado. También debe estar caracterizada por una estructura de membrana que se puede humedecer espontáneamente, hidrófila, bajas propiedades de ensuciamiento para filtrado estable a largo plazo, y baja adsorción de proteínas. Tal membrana de separación de plasma tiene preferiblemente superficies lisas en contacto con la sangre, evitando o minimizando así la hemólisis durante el procesamiento de la sangre. La membrana debe mostrar propiedades de tamizado y comportamiento de filtrado constantes durante todo el período de tratamiento. Debe exhibir además alta biocompatibilidad, baja o nula activación de complemento y baja trombogenicidad. Además, la membrana de separación de plasma utilizada preferiblemente tiene un diámetro interior del orden de 100 a 500 μm . Los diámetros interiores inferiores son desfavorables porque dan como resultado tasas de cizallamiento de pared demasiado

altas y una caída de presión aumentada en la fibra. Por otra parte, si los diámetros interiores son demasiado altos, esto daría como resultado tasas de cizalladura demasiado bajas lo que aumentaría el riesgo de hemólisis a presiones a través de la membrana bajas. La membrana de separación de plasma que se puede utilizar ventajosamente para la presente invención tiene un grosor de pared en el rango de entre 20 a 150 μm . Los grosores de pared inferiores son desfavorables debido a las propiedades mecánicas reducidas de la fibra durante la producción y durante su utilización en el propio módulo de separación de plasma. Los grosores de pared superiores son desfavorables porque requieren intervalos de tiempo aumentados para realizar el proceso de inversión de fase dando como resultado condiciones de proceso inestables y una membrana inestable. Además, la membrana debe tener un diámetro de poro en la capa de separación selectiva del orden de 0,1 a 1 μm . Los diámetros medios inferiores de poro son desfavorables debido al paso incompleto de todas las proteínas de plasma a través de la estructura porosa. Las membranas que se pueden utilizar en un módulo de acuerdo con la invención también se utilizan, por ejemplo, en filtros conocidos como Plasmlyane®.

En otra realización de la invención, la membrana de fibra hueca que se puede utilizar para preparar un módulo de acuerdo con la invención es una membrana estándar para aplicaciones de hemodiálisis, hemofiltrado o hemodiafiltrado. Tales membranas son conocidas en la técnica. Las membranas de fibra hueca que pueden servir como una matriz en la presente invención se han descrito, por ejemplo, en los documentos EP 2 113 298 A1, EP 2 281 625 A1 o EP 2 228 126 A1, todos incorporados en este documento por referencia. También se utilizan los tipos de membrana que se pueden utilizar en un módulo de acuerdo con la invención, por ejemplo en filtros de diálisis conocidos como Polyflux® Revaclear, Polyflux®, Optiflux®, Polysulfone®, Helixone® o dializadores de clase FX.

Todavía en otra realización de la invención, la membrana de fibra hueca que se puede utilizar para preparar un módulo de tratamiento de fluido de acuerdo con la invención es una denominada "membrana de corte alto" que permite a las sustancias con un peso molecular de hasta 45 kD pasar la membrana con un coeficiente de tamizado medido en sangre de acuerdo con EN1283 de hasta 1,0. Tales membranas pueden tener además un corte de peso molecular en agua, basado en coeficientes de tamizado de dextrano, de entre 90 y 200 kD. En otra realización de la presente invención, la membrana de diálisis de corte alto está caracterizada por un tamaño medio de poro, en la capa selectiva, de entre 8 y 12 nm como se determina de acuerdo con Aimar y col.: "A contribution to the translation of retention curves into pore size distributions for sieving membranes". J. Membrane Sci. 54 (1990) 339-354, $\alpha = 0,33$ (MM)^{0,46}, en el que α representa el radio (en Å) a partir del cual se puede determinar el diámetro de poro. MM representa el peso molecular o la masa molecular (en g/mol) de dextranos. Tal membrana es conocida en la técnica y se ha descrito, por ejemplo, en el documento PCT/EP2012/060246 o en la Solicitud de Patente Europea n° 09006809.9, incorporada en este documento por referencia. Los tipos de membrana que se pueden utilizar en un módulo de acuerdo con la invención también se utilizan, por ejemplo, en filtros conocidos como HCO 1100® o Thermalite®.

Todavía en otra realización, la membrana de fibra hueca que se puede utilizar para preparar un módulo de tratamiento de fluido de acuerdo con la invención es una membrana dopada en la que del 5-40 % en peso de las partículas que tienen un tamaño medio de partícula de entre 0,1 y 15 μm son atrapadas y en el que la membrana tiene un grosor de pared por debajo de 150 μm , tal como se describe en la Solicitud de Patente Europea n° 11193795.9, incorporada en este documento por referencia. En un aspecto, dichas membranas tienen atrapadas en ellas material de intercambio aniónico básico, que puede estar basado en poliestireno o estireno-divinilbenceno y que puede ser no modificado o modificado con ácidos sulfónicos, poliaminas o aminas cuaternarias o terciarias. Las partículas pueden estar basadas en un copolímero de estireno y divinilbenceno que lleva grupos activos tales como grupos de amonio cuaternario, grupos dimetiletanolamina, grupos dimetiletanolbencil amonio, grupos benciltrialquil amonio, grupos funcionales de bencildimetil(2-hidroxi)etil amonio y/o de trimetilbencil amonio. De acuerdo con un aspecto específico de la presente invención, las partículas en las membranas de este tipo están basadas en un copolímero de estireno y de divinilbenceno que lleva grupos de amonio cuaternario. El copolímero de estireno y divinilbenceno lleva preferiblemente grupos funcionales de trimetilbencil amonio y también es conocido como Cholestiramina, Cuemid, MK-135, Cholbar, Cholbar, Questran, Quantalan, Colestiramina o Dowex® 1x2-C1. Los medios de intercambio aniónico que pueden ser atrapados son conocidos, por ejemplo, bajo el nombre registrado Amberlite®. El Amberlite® comprende, por ejemplo, una matriz formada de estireno-divinilbenceno que tiene grupos activos o funcionales tales como grupos de amonio cuaternario, grupos de bencildimetil(2-hidroxi)etil amonio o grupos de dimetiletanolamina. Otros medios de intercambio aniónico que se pueden utilizar son conocidos por ejemplo, bajo el nombre registrado Dowex®. El Dowex® comprende, por ejemplo, una matriz formada de estireno-divinilbenceno que puede tener grupos activos o funcionales tales como trimetilbencilamonio. Las partículas atrapadas en la membrana como se ha contemplado aquí también pueden estar basadas en copolímeros de vinilimidazolio metacloruro vinilpirrolidona, conocidos, por ejemplo, como Luviquat®. También es posible utilizar partículas hidrófobas, descargadas, que comprenden adsorbentes carbonosos, adsorbentes poliméricos y sílice hidrófoba, tal como, 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), poli(1-fenileteno-1,2-diil) (Thermocole), carbono o sílice hidrófoba, que es sílice que tiene grupos hidrófobos unidos químicamente a la superficie o combinaciones de los mismos. La sílice hidrófoba puede estar hecha tanto de sílice ahumada como precipitada. Los grupos hidrófobos que se pueden utilizar son, por ejemplo, cadenas de alquilo o de polidimetilsiloxano. Las partículas de carbono que se pueden utilizar de acuerdo con la invención pueden derivarse, por ejemplo, del carbono tal como Printex® XE2 (Degussa AG).

Aún en otra realización de la invención, la membrana de fibra hueca que se puede utilizar para preparar un módulo de

tratamiento de fluido de acuerdo con la invención es una denominada “membrana de separación de proteína” o “membrana de fraccionamiento de plasma”. Tal membrana está caracterizada porque permite el paso de $\geq 90\%$ de moléculas que tienen un peso molecular por debajo de 100 kDa, mientras las moléculas que tienen un peso molecular de > 1.000 kDa pasarán la pared de membrana sólo en una magnitud muy limitada ($\leq 10\%$). La membrana permite así separar el plasma en fracciones principalmente con proteínas/lípidos mayores y proteínas menores, tal como, por ejemplo, albúmina. Las membranas de este tipo son conocidas y también están comercialmente disponibles, por ejemplo el filtro “Monet®” (Fresenius Medical CareDeutschland GmbH).

En una realización de la invención, cualquiera de las membranas antes mencionadas está basada en polisulfona o polietersulfona y una mezcla de las mismas con polivinilpirrolidona de peso molecular bajo y/o alto. En una realización de la misma, se puede utilizar una polivinilpirrolidona que consta de un componente de peso molecular bajo que tiene un peso molecular por debajo de 100 kDa y un componente de peso molecular alto que tiene un peso molecular de 100 kDa o más. Todavía en otra realización, la membrana puede comprender además cantidades bajas de aditivos, tales como, por ejemplo, poliamida.

En una realización de la invención, el fluido entra al dispositivo (1) con o sin presión en el puerto de entrada proximal (7b) y entra en la luz de las membranas (3) de fibras huecas. La totalidad o una parte del fluido pasará a través de la pared de las membranas (3) de fibra hueca al espacio de filtrado (4) donde interactuará con el material en partículas activo depositado allí. La presión luminal reducida en el extremo distal de las fibras huecas permite volver a introducir el fluido tratado en la luz de las fibras huecas (3) y deja el dispositivo (1) en el puerto de salida distal (8). Si, por ejemplo, el fluido a tratar es sangre, la sangre total puede ser retirada de un sujeto utilizando una bomba, y bombeada hacia el puerto de entrada (7b) del dispositivo (1). Cuando la sangre fluye a través de las membranas (3) de fibra hueca, el plasma se filtra a través y al espacio de filtrado (4) por flujo por convección. Se puede utilizar la presión en la entrada proximal (7b) del dispositivo (1) para forzar el plasma a través de los poros de la membrana (3), permitiendo al plasma interactuar con el material en partículas activo que está situado en el espacio de filtrado (4). Las células sanguíneas y ciertos otros componentes de la sangre son demasiado grandes para pasar a través de los poros y permanecen en la luz de las fibras huecas. En el puerto de salida distal (8) del dispositivo (1), la presión luminal reducida permite al plasma tratado volver a la luz de las fibras y mezclarse con la sangre cuando sale del dispositivo (1).

En otra realización, la bomba de flujo principal puede estar situada aguas abajo de la salida (8) del dispositivo (1). Como se utiliza en este documento, “flujo principal” se refiere al flujo o trayectoria de flujo a través del dispositivo en el mismo lado de la membrana que la entrada. Todavía en otra realización, se puede instalar una bomba de presión negativa en comunicación fluida con el puerto de salida (9) del dispositivo (1), en el que la bomba está configurada para ayudar al flujo del fluido a ser tratado desde la luz de fibra hueca a través de la membrana (3) y el material en partículas en el lado de filtrado (4), aumentando de este modo el contacto entre el fluido y el material en partículas y, como consecuencia, la tasa de eliminación del módulo. Todavía en otra realización de la invención, la bomba de presión negativa que está en comunicación fluida con el puerto de salida (9) se puede utilizar para ayudar a eliminar al menos una parte del fluido tratado directamente desde el espacio de filtrado (4). Por ejemplo, en el caso de plasma, al menos una parte del plasma tratado puede ser retirada a través del puerto de salida (9) y reintroducida al torrente sanguíneo del dispositivo (1) aguas abajo del puerto de salida (8) donde la sangre deja el dispositivo (1). El caudal de la bomba auxiliar que está en comunicación fluida con el espacio de filtrado (4) y el puerto de salida (9) pueden ser variados en un cierto rango y está configurado preferiblemente para proporcionar un caudal de plasma de aproximadamente el 25% del caudal de fluido principal al dispositivo. El caudal de plasma también puede estar configurado de manera que aumente la tasa de eliminación de sustancia diana al menos dos veces sobre la de un sistema que depende únicamente del flujo sin ninguna bomba auxiliar de plasma. Como se utiliza en este documento, el término “en comunicación fluida” con una bomba significa que la bomba está situada a lo largo o dentro de la trayectoria de fluido, e incluye ajustes donde ningún componente de la bomba contacta el fluido, tal como una bomba peristáltica. Una bomba que está situada a lo largo o dentro de una trayectoria de fluido puede o no estar en contacto real con el fluido. El término “tasa de eliminación” como se utiliza en este documento significa la cantidad de fluido que puede ser tratada dividida por el tiempo.

De acuerdo con otra realización de la invención, el dispositivo (1) comprende además un medio de retención (9a) para impedir que el material en partículas deje el espacio de filtrado (4) a través del puerto de salida (9) junto con el fluido tratado. Tal medio puede constar, por ejemplo, de una malla esencialmente inerte, una membrana de lámina plana microporosa o un material no tejido, en donde se puede elegir el material a partir de una amplia variedad de materiales que están caracterizados por su estabilidad química y su estabilidad física con respecto a la presión negativa que ha de ser aplicada en el puerto de salida (9). La malla del material puede estar adaptada al tamaño del material en partículas en el espacio de filtrado y es escogida con el fin de impedir que las partículas más pequeñas del material pasen a través del medio de retención (9a).

En un ejemplo no de acuerdo con la presente invención, el fluido que necesita ser tratado entra al dispositivo en el puerto de entrada (7a) proximal que está conectado con el espacio de filtrado (4) del dispositivo (1). Se puede utilizar la presión en el puerto de entrada (7a) para forzar el fluido a través del espacio de filtrado (4), permitiendo al fluido interactuar con el material en partículas activo que puebla el espacio de filtrado (4). De nuevo, un medio de retención tal como el medio de retención (9a) puede tener que estar en su lugar en el puerto de entrada (7a) que retiene el material en partículas en el espacio de filtrado. El fluido entra en la luz de las membranas (3) de fibra hueca y deja el dispositivo (1) en el puerto de

salida (8) distal que está en comunicación fluida con el espacio de recogida (6b).

El tiempo de exposición del fluido a tratar para el material en partículas depende del caudal y del espacio de volumen utilizable (V_{FS}) del espacio de filtrado que comprende el material en partículas. Por ejemplo, si el caudal principal de un módulo es 100 ml/min y el espacio de volumen utilizable del dispositivo es 100 ml, entonces hacer circular el fluido no tratado durante 60 minutos expondría 6.000 ml del fluido al material en partículas durante 1 minuto. Por consiguiente, los caudales principales pueden estar adaptados en un cierto rango de acuerdo con la utilización respectiva del módulo. En general, el caudal principal puede variar en un amplio rango en aplicaciones de bioprocesamiento. Generalmente, el caudal se determinará principalmente por la aplicación específica. Para terapias extracorpóreas, en las que se está tratando sangre o plasma, el caudal de sangre en el dispositivo será de entre 80 ml/min a 600 ml/min. En una realización, el caudal de sangre será de entre 200 ml/min a 500 ml/min. En otra realización, el caudal de sangre será 500 ml/min o menos. Todavía en otra realización, el caudal de sangre será de entre 300 ml/min a 500 ml/min.

El volumen de fluido o el espacio de volumen utilizable (V_{FS}) de los módulos de filtro de la invención también pueden variar dependiendo de la utilización específica que se le dé al módulo. En aplicaciones de bioprocesamiento, el volumen puede variar en un rango muy amplio. En una realización, la capacidad de un módulo es de 5 ml a 5.000 ml. En otra realización, el espacio de volumen utilizable (V_{FS}) del módulo es de 10 ml a 1.000 ml. Todavía en otra realización, la capacidad está entre 20 ml y 500 ml. En aplicaciones extracorpóreas de purificación de sangre o plasma, la capacidad está limitada por la cantidad de sangre que se permite estar en el circuito extracorpóreo durante la terapia. En una realización, la capacidad se sitúa en el rango de desde 30 ml a aproximadamente 200 ml. En otra realización, la capacidad es de desde 30 ml a 150 ml.

En una realización de la invención, el material en partículas es llenado en el espacio de filtrado de un módulo en su estado seco, en el que el módulo de filtro es mantenido en una posición inclinada (véanse las figs. 3A y 6). La inclinación del módulo permite una canalización suave del material hacia y una distribución homogénea dentro del espacio de filtrado del módulo. El ángulo de inclinación del módulo de filtro (eje longitudinal) puede variar entre aproximadamente 30° y 80° y puede estar adaptado al comportamiento del material en partículas durante la transferencia del material en partículas al módulo. Para la mayoría de las aplicaciones, el ángulo estará en el rango de desde 40° a 75°. En una realización de la invención, el módulo está siendo llenado con el material en partículas seco como se ha ejemplificado en la fig. 6. El módulo (1) se posiciona en el montaje (11) del dispositivo de llenado (10). El montaje (11) puede estar diseñado para permitir la colocación de la entrada y/o la salida de un módulo de filtro en la ranura (12) a lo largo del eje longitudinal del montaje. La ranura debe estar diseñada para permitir el posicionamiento estable de la salida (tal como, por ejemplo, la salida (9)) y opcionalmente también de la entrada (tal como, por ejemplo, la entrada (7b)) de un módulo, es decir debe ser lo bastante amplia para alojar exactamente la salida y opcionalmente también la entrada para evitar cualquier movimiento del módulo (1) de filtro dentro del montaje (11). El módulo puede así ser facilitado en el montaje y al mismo tiempo estar fijado en una posición estable para seguir los movimientos giratorios del montaje (11) como se ha descrito a continuación. El dispositivo de llenado permite un movimiento giratorio alternativo en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj del módulo alrededor de su eje longitudinal (2a) en sucesión rápida y con un desplazamiento angular total mínimo (θ) de entre 5° y 10° (véanse la fig. 3A y la fig. 4). El movimiento giratorio o "agitación" del módulo puede, por ejemplo, ser logrado con la ayuda de un vibrador (13) lineal neumático que puede estar montado de forma móvil en el dispositivo de llenado (10) posicionando sus extremos en ranuras (13a) que permiten desplazar el vibrador horizontalmente en el dispositivo de llenado (10) (fig. 3A). Una de las ranuras (13a) está situada en una unidad móvil o pivotante (14) del dispositivo de llenado, que está conectada al montaje (11). La unidad pivotante (14) está fijada de forma móvil al dispositivo de llenado en el extremo donde está conectado con el montaje (11). Por consiguiente, la unidad (14) y el montaje (11) pueden ser movidos juntos hacia delante y hacia atrás por el vibrador (13), dando como resultado un movimiento giratorio del módulo (1) posicionado en el montaje (11) (fig. 4). Así, el desplazamiento angular del montaje (11) de filtro puede ser cambiado, dependiendo de cómo de cerca esté posicionado el vibrador (13) del montaje (11). En general, se alcanza un desplazamiento angular suficiente en valores entre aproximadamente 10° y 40°, pero también se pueden utilizar valores superiores si se considera necesario. "Desplazamiento angular suficiente" se refiere a tal movimiento giratorio del montaje (11) que soporta el módulo (1) lo que permite la distribución homogénea del material en partículas en el espacio de filtrado con relaciones de llenado de desde 0,6 a 1,0. La frecuencia del movimiento giratorio se puede variar en un amplio rango. Se encontrará generalmente en un rango de desde 1.500 min^{-1} a aproximadamente 3.000 min^{-1} . En una realización de la invención, la frecuencia es de desde 2.000 min^{-1} a 2.800 min^{-1} . Además, el módulo durante el llenado es sometido a un movimiento de golpeo o de batido perpendicular al eje longitudinal del módulo. Por ejemplo, se puede instalar un dispositivo para impactar (19) de intervalo, que golpea en un cierto intervalo contra el módulo, generalmente con una frecuencia de aproximadamente 20 a 120 impactos por minuto. En una realización de la invención, se aplican aproximadamente 40 a 70 batidos por minuto. El material en partículas seco es soplado desde un depósito de alimentación (16) al módulo con aire comprimido. La presión aplicada puede variar en un cierto rango. Se encontrará generalmente entre 0,5 y 5,0 bar, y a menudo entre 1,0 y 2,5 bar, pero la presión se puede adaptar fácilmente por un experto en la técnica al material en partículas específico, el módulo de filtro y el dispositivo de llenado en general. El aire comprimido entra en una entrada (21). Los reductores de presión (22), las pinzas (24) y las llaves de paso (23) se pueden utilizar con el fin de iniciar, guiar y detener el proceso. El material en partículas entra en el espacio de filtrado del módulo en la entrada (7a) y el espacio de filtrado se llena desde la parte inferior a la parte superior. La salida (9) del espacio de filtrado está cerrada.

En otra realización de la invención, el material en partículas es llenado en el espacio de filtrado como una suspensión. En una realización, la suspensión del material puede ser introducida en el espacio de filtrado desde la parte superior a la parte inferior a través del puerto de entrada (7a). En este caso, el dispositivo de llenado estará dispuesto de una manera equivalente al dispositivo cuando es utilizado para material seco. Por ejemplo, el montaje (11) se inclinará como se ha descrito antes para el material seco. En otra realización de la invención, la suspensión puede ser introducida en el espacio de filtrado desde la parte inferior a la parte superior a través del puerto de salida (9), en el que el módulo de filtro es mantenido en una posición vertical (fig. 3B). El dispositivo de llenado (10) es de otra manera inalterado en comparación con el llenado del módulo con material seco. La suspensión es bombeada desde un depósito de alimentación (16) que puede estar equipado con un agitador (20) para mantener el material en partículas en suspensión en el espacio de filtrado a través de la salida (9), en donde el material en partículas es llevado con la corriente de alimentación a la parte superior del espacio de filtrado donde se asienta (véase la fig. 5). El material en partículas no es capaz de pasar la pared de membrana de fibra hueca y el espacio de filtrado es llenado con material en partículas desde la parte superior a la parte inferior. El disolvente puede dejar el dispositivo a través del puerto de entrada (7b) después de haber pasado la pared de membrana de fibra hueca y de haber entrado en la luz de las fibras y es bombeado hacia un depósito de recepción (17) desde donde es desechado y/o fluye de nuevo hacia el depósito de alimentación (16). El disolvente puede ser bombeado desde el depósito de recepción (17) o cualquier otra fuente hacia el módulo a través de la salida (8) con el fin de generar un flujo óptimo del disolvente a través del espacio de luz de fibra hueca del módulo y de mejorar el llenado rápido y homogéneo del espacio de filtrado. Con ese fin, se ajusta ventajosamente el caudal (Q_{Bout}) para ser ligeramente superior que el caudal (Q_{Bin}) de la solución que entra al módulo en la salida (8). El caudal (Q_{Bout}) se puede ajustar aproximadamente de 200 a 700 ml/min y se encontrará a menudo en el rango de desde 350 a 600 ml/min. El caudal (Q_{Bin}) se puede ajustar a aproximadamente 100 a 600 ml/min y a menudo se encontrará en el rango de desde 200 a 500 ml/min (véase también el Ejemplo 2). Sin embargo, los caudales se pueden adaptar fácilmente al material en partículas específico, la membrana de fibra hueca y el módulo de filtro y se pueden desviar de los rangos anteriores. Se lograrán resultados óptimos con una configuración para llenar el módulo como se ha descrito antes para el material en partículas seco, es decir en donde el dispositivo de llenado proporciona un movimiento giratorio alternativo en el sentido de las agujas del reloj y en el sentido contrario a las agujas del reloj como se ha descrito allí y en donde se ha instalado un dispositivo de impacto o de golpeo, tal como un dispositivo para impactar (19) de intervalo neumático que golpea en un cierto intervalo contra el módulo, de nuevo con una frecuencia de aproximadamente 20 a 100 batidos por minuto.

Se pueden utilizar diferentes tipos de alojamientos (2) para preparar un módulo de acuerdo con la invención, que comprende los conocidos en la técnica como alojamientos para hemodializadores, hemodiafiltros o filtros de plasma. Los alojamientos de filtro de diálisis se pueden producir a partir de una variedad de materiales plásticos por una variedad de procesos, tales como moldeo por inyección. Los policarbonatos y los polipropilenos son utilizados ampliamente en una variedad de aplicaciones de moldeo y extrusión. Poli(1,4-ciclohexilendimetileno) tereftalato (PCT), un poliéster basado solamente en ácido tereftálico o un éster del mismo y 1,4-ciclohexanodimetanol, es conocido en la técnica y está disponible comercialmente. También se pueden utilizar copoliésteres de PCT. Pueden contener adicionalmente ácidos dicarboxílicos o glicoles tales como ácido isoftálico o etilenglicol. El policarbonato de 4,4'-isopropilidendifenol (policarbonato de bisfenol A) se ha utilizado como alternativa para los poliésteres conocidos en la técnica y es un plástico de moldeo de ingeniería bien conocido. Los polímeros que contienen 2,2,4,4-tetrametil-1,3-ciclobutanodiol también se han descrito generalmente en la técnica. Los alojamientos también pueden ser preparados a partir de composiciones de poliéster hechas de ácido tereftálico, o un éster del mismo, o mezclas de los mismos, 2,2,4,4-tetrametil-1,3-ciclobutanodiol, y 1,4-ciclohexanodimetanol. También es posible utilizar el alojamiento hecho de PVC o de uPVC, especialmente para aplicaciones de bioprocesamiento. Las dimensiones de los alojamientos (2) que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención pueden variar en un amplio rango, siempre y cuando la asignación de fibra crítica en el alojamiento de filtro cilíndrico es mantenida en un rango de entre el 15% y el 70%. Para el diseño modular de configuraciones de filtrado de flujo tangencial en aplicaciones de bioprocesamiento, por ejemplo, es generalmente posible aumentar el tamaño de un módulo de acuerdo con la invención sobre la base de varios parámetros de ampliación que necesitan ser considerados y mantenidos constantes durante la operación y que son conocidos en la técnica (Lee y col. 2011: "Membrane Separation Theoretical and Applicable Considerations for Optimum Industrial Bioprocessing"; J. Bioproc. Biotechniq., Volume 1, Issue 2), que comprenden las presiones de entrada y de salida, la velocidad de flujo tangencial, los tamaños de canal de flujo, las características de membrana tales como su tipo y propiedades de corriente de alimentación. A menudo, se realizará una ampliación acorde con la consecución de un caudal constante que implicará aumentar el área superficial del módulo de filtrado y mantener constante una asignación de fibra dada para mantener constante el caudal en la mayor escala. Para aplicaciones médicas, especialmente terapias extracorpóreas, el tamaño del módulo de filtro y del alojamiento está limitado por los parámetros que son generalmente conocidos por un experto en la técnica.

Los módulos de filtro de la invención pueden ser esterilizados por métodos que son conocidos en la técnica, tales como esterilización química, esterilización con vapor o radiación gamma para módulos húmedos. Para módulos secos, la esterilización por haz electrónico, el calor seco o la esterilización EtO son métodos de esterilización posibles. La elección del método de esterilización tendrá que adaptarse de otra manera al material en partículas en el módulo.

60

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de un módulo de filtro que comprende fibras huecas y material en partículas en el espacio de filtrado (llenado en seco)

Se utilizaron filtros de plasma de Plasmylane® 6 estándar para preparar un módulo de filtro con material en partículas activo en el lado de filtrado del módulo. El módulo de filtro de Plasmylane® posee conectores en el lado de la sangre y el lado de filtrado de acuerdo con ISO 8637:2004. Las fibras están hechas de una combinación de PEAS y PVP y tienen un diámetro interior de 320 µm y un grosor de pared de 50 µm. Su longitud efectiva es 220 mm. Las fibras se rizan con una profundidad de 2,0 mm. El área superficial total de la membrana es 0,6 m². El alojamiento está hecho de policarbonato (PC) y tiene un volumen utilizable (espacio de filtrado), V_{FS}, de 189 ml, un diámetro de 39,6 mm y una longitud total de 217,3 mm. El material de encapsulado consiste de poliuretano. El filtro de plasma puede ser hecho funcionar con caudales de sangre en el rango de aproximadamente 80-250 ml/min.

Dos filtros de plasma de Plasmylane® 6 se llenaron con perlas de ReliZyme™ EXE 135 (Resindion S.R.L., Italia) que tienen una humedad residual del 15-25%. El filtro se llenó de acuerdo con la configuración de llenado mostrada en la fig. 6.

Los filtros de plasma de Plasmylane® 6 se pesaron para identificar la masa inicial de los filtros. Los filtros se instalaron entonces en el montaje (11) del dispositivo de llenado (10) y se unió un dispositivo para impactar (19) de intervalo neumático (Netter Druckluft-Intervallklopfer PKL 190, Netter GmbH, Alemania) al módulo de filtro. El montaje (11) se ajustó a una inclinación de 70°. El puerto de salida (9) se cerró y el puerto de entrada (7a) se abrió. El puerto de salida (8) de sangre se abrió también. Un vibrador lineal neumático (Netter Druckluft-Kolbenvibrator NTK 15x, Netter GmbH, Alemania) se conectó al reductor de presión (22a) y se ajustó a 6,0 bar que corresponden a una frecuencia de aproximadamente 2.544 min⁻¹. La llave de paso (23a) y la pinza (24) permanecen cerradas. El reductor de presión (22b) se ajusta a 1,5 bar. Se añadieron 65 g de las perlas (peso en seco) al depósito de alimentación (16). El depósito de alimentación se conectó al sistema de manera que permita la perfusión con aire desde la parte inferior a la parte superior y se conectó además al puerto de entrada (7a). La llave de paso (23a) se abrió y se puso en marcha el vibrador lineal neumático. Entonces la llave de paso (23b) se abrió y el dispositivo para impactar de intervalo neumático se puso en marcha con una presión de 4,5 bar que corresponden a 54 batidos por minuto. La pinza (24) se abrió y se soplaron las perlas mediante aire comprimido (1,5 bar) hacia el lado de filtrado de los filtros desde la parte superior a la parte inferior. El proceso de llenado se detuvo después de 237 segundos y 217 segundos, respectivamente, cuando se llenaron completamente los filtros con perlas como se evalúa tras la inspección visual y el aumento de la presión dentro del sistema. En ese momento se cerró de nuevo la pinza y se liberó la presión. El vibrador y el dispositivo para impactar se detuvieron. Se eliminaron los módulos de filtro del dispositivo de llenado y se secaron durante la noche hasta que la masa no cambió más. Entonces se tomó la masa de los módulos de filtro con el fin de determinar la cantidad de perlas que se depositaron en el espacio de filtrado de los módulos. El módulo 1 de filtro se llenó con 45,9 g de las perlas, el módulo 2 de filtro con 45,2 g de las perlas.

Las densidades de golpeteo de las perlas secas de Relizyme™ EXE 135 y de Relizyme™ EXE 148 se determinaron con el fin de calcular la relación de llenado de los módulos de acuerdo con DIN ISO 3953. La densidad de golpeteo que se determinó para perlas secas de Relizyme™ EXE 135 es 0,40 g/ml. La densidad de golpeteo que se determinó para las perlas secas de Relizyme™ EXE 148 es 0,50 g/ml. El volumen V_{PM} para el módulo 1 de filtro es así 114,75 ml, para el filtro 2 es 113,00 ml. Siendo V_{FS} 189 ml, las relaciones de llenado para el Filtro 1 y 2 son 0,61 y 0,60, respectivamente.

Ejemplo 2

Preparación de un módulo de filtro que comprende fibras huecas y material en partículas en el espacio de filtrado (llenado en suspensión)

Se utilizaron filtros de plasma de Plasmylane® 6 estándar como se ha descrito en el Ejemplo 1. El llenado de los filtros se realizó de acuerdo con la fig. 5, es decir el llenado se hizo desde la parte inferior a la parte superior. El montaje (11) estaba en una posición vertical (véase la fig. 3B), es decir se ajustó a 90°. La suspensión entró al espacio de filtrado en el puerto de salida (9). El dispositivo de llenado que incluye el vibrador lineal neumático y el dispositivo para impactar de intervalo neumático se ajustaron de otro modo a los valores como se ha descrito en el Ejemplo 1 (6,0 bar y 4,5 bar, respectivamente). Q_{Bin} se ajustó a 350 ml/min, Q_{Bout} a 550 ml/min. Las bombas se pusieron en marcha al mismo tiempo. Q_{Rez}, que define el caudal de la suspensión desde el depósito de alimentación al módulo, se ajustó a 550 ml/min, dando como resultado finalmente un caudal de filtrado de 200 ml/min.

Se utilizaron dos tipos diferentes de material en partículas: perlas de Relizyme™ EXE 135 (Resindion S.R.L., Italia) que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 200 µm y perlas de Relizyme™ EXE 148 (Resindion S.R.L., Italia) que tienen un tamaño medio de partícula de aproximadamente 60 µm. Se llenaron dos de los filtros (Filtros 3, 4, véase la Tabla I) con perlas que fueron tratadas para mediciones de CT subsiguientes (Ejemplo 4). Se preparó una suspensión de las perlas. Se proporcionó un volumen inicial total de 5.000 ml con aproximadamente 50 g de las perlas y una concentración resultante de aproximadamente 0,01 g/ml, respectivamente. Se instaló un agitador (20) para mantener las perlas en suspensión.

En una primera operación, se llenaron los filtros en el lado de la sangre y el lado de filtrado con agua RO desgasificada

5 para evitar burbujas de aire. El dispositivo para impactar de intervalo neumático así como el vibrador lineal neumático se conectaron al aire comprimido y las bombas se pusieron en marcha con caudales dados más arriba. Se alimentaron las perlas al espacio de filtrado en la parte inferior del dispositivo y se asentaron rápidamente en su parte superior, seguido por el llenado gradual del módulo con perlas desde la parte superior hasta que se llenó completamente el espacio de filtrado. Se detuvo entonces el proceso y se secaron y pesaron las perlas no utilizadas restantes en el depósito de alimentación. Los resultados para los filtros que se llenaron de acuerdo con el Ejemplo 2 se han mostrado en la Tabla I.

Tabla I

Filtro N°	m(g) Filtro sin partículas	m(g) filtro con H ₂ O	Perlas utilizadas	m(g) perlas (en seco) utilizadas	P(bar) Vibrador	P(bar) dispositivo para impactar	T (min)	m(g) perlas dentro del módulo (en seco)
1	132,28	381,67	EXE 148	64,99	6	4,5	60	41,13
2	132,93	381,25	EXE 148	53,11	6	4,5	36	40,97
3	132,45	382,31	EXE 135	70,37	6	4,5	123	48,27
4	132,35	382,08	EXE 148	83,25	6	4,5	42	53,27
5	132,41	382,82	EXE 135	50,08	6	4,5	63	41,70
6	132,53	382,11	EXE 135	50,95	6	4,5	38	42,01

10 Los filtros 1, 2, 5 y 6 se llenaron con las perlas como se ha mostrado en la Tabla I. Los filtros 3 y 4 difirieron con respecto a las perlas, que habían sido tratadas con HI (yoduro de hidrógeno) antes de ser llenadas en el módulo. El tratamiento con HI se realizó para ser capaz de controlar la distribución de las perlas dentro del módulo (véase el Ejemplo 4).

15 Las relaciones de llenado se determinaron como se ha descrito antes. Las densidades de golpeteo de las perlas suspendidas de Relizyme™ EXE 135 y de Relizyme™ EXE 148 se determinaron con el fin de calcular la relación de llenado de los módulos de acuerdo con DIN ISO 3953. La densidad de golpeteo que se determinó para las perlas suspendidas de Relizyme™ EXE 135 es 0,28 g/ml. La densidad de golpeteo que se determinó para las perlas secas de Relizyme™ EXE 148 es 0,33 g/ml. Los volúmenes V_{PM} para los Filtros 1 a 6 son así 124,64 ml, 124,15 ml, 172,39 ml, 161,42 ml, 148,93 ml y 150,04 ml, respectivamente. Siendo V_{FS} 189 ml, las relaciones de llenado para los Filtros 1 a 6 son 0,66, 0,66, 0,91, 0,85, 0,79 y 0,79, respectivamente.

Ejemplo 3

Ejemplo Comparativo

20 Se realizaron ensayos comparativos para mostrar la diferencia en aproximaciones de llenado de acuerdo con el estado de la técnica y de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, los filtros de plasma de Plasmylane® 6 se llenaron con perlas secas o perlas en suspensión como se ha descrito en los Ejemplos 1 y 2, respectivamente. Sin embargo, no se habilitaron el dispositivo para impactar de intervalo neumático y el vibrador lineal neumático del dispositivo de llenado. El proceso de llenado se terminó en cada caso cuando el módulo se llenó completamente tras el control visual y/o no se
25 pudieron introducir otras partículas en el espacio de filtrado del módulo, dando como resultado un aumento de la presión en el sistema. La cantidad de perlas que podrían ser llenadas en los módulos se determinó como se ha descrito antes. La densidad utilizada para los Ejemplos de referencia sin vibrador y compactador habilitados es una "densidad aparente" que ha sido determinada para ser también 0,40 g/ml para ReliZyme™ EXE 135 seco, 0,27 g/ml para ReliZyme™ EXE 135 húmedo, 0,40 g/ml para ReliZyme™ EXE 148 húmedo y 0,28 g/ml para ReliZyme™ EXE 148 húmedo. La Tabla II
30 resume los resultados de los experimentos de llenado.

Tabla II

Llenado en suspensión	Método	m(g) perlas introducidas	Relación de llenado $\frac{V_{PM}(ml)}{V_{FS}(ml)}$
		Ejemplo 2 (ReliZyme™ EXE 135)	41,15
	Ejemplo 2 (ReliZyme™ EXE 135), vibrador y dispositivo para impactar inhabilitados	8,94	n.d.
Llenado en seco	Método	m(g) perlas introducidas	
	Ejemplo 1 (ReliZyme™ EXE 135)	45,16	0,60
	Ejemplo 1 (ReliZyme™ EXE 135), vibrador y dispositivo para impactar inhabilitados	5,45	n.d.

Ejemplo 4

Control de CT de módulos de filtro con material en partículas en el espacio de filtrado

5 Además de determinar el volumen absoluto del material en partículas que puede ser alojado de acuerdo con la invención, y la relación de llenado, es necesario controlar la homogeneidad de la distribución de perlas dentro del dispositivo. Sólo una distribución homogénea del material en partículas proporciona características de flujo óptimas (filtrado interno) y una eficiencia elevada de los módulos de filtro en las aplicaciones respectivas. Con ese fin, los escaneos de CT (tomografía computarizada de rayos X) de módulos llenados se prepararon para controlar los resultados de los llenados. De nuevo, se utilizaron procedimientos de llenado estándar de acuerdo con el estado de la técnica y se compararon con los procesos de llenado como se ha descrito en la presente solicitud (véase el Ejemplo 3).

15 Las perlas (ReliZyme™ EXE 135), antes de llenarlas en el espacio de filtrado de filtros de plasma de Plasmylane® 6 estándar como se ha descrito en el Ejemplo 1, fueron tratadas con HI en donde se añade yodo a los grupos epoxi de las perlas. El tratamiento aumenta la absorción de las perlas de rayos x, haciéndolas así más visibles en los experimentos de escaneo de CT. En los escaneos, las partes oscuras corresponden a pocas o a ninguna perla, mientras que partes más iluminadas o blancas muestran la presencia de perlas cuando los rayos X están siendo absorbidos por el material.

20 Las perlas se llenaron en el espacio de filtrado en su forma seca (humedad residual: > 1,5%) hasta que se llenó completamente el espacio de filtrado y no se pudo introducir material adicional. En un primer experimento, se deshabilitaron el vibrador y el dispositivo para impactar. Sin embargo, se realizó un golpeteo manual frecuente del alojamiento con el fin de evitar que el material quedara pegado ya en la parte superior del dispositivo y de permitir la introducción de partículas esencialmente en el espacio de filtrado completo del dispositivo, permitiendo así una comparación entre dispositivos preparada de acuerdo con la invención y de acuerdo con las aproximaciones de la técnica anterior. Sin ningún golpeteo frecuente, manual o de otra manera, se puede introducir menos material (véase el Ejemplo 3). Las perlas se introdujeron a una presión de 1,0 bar. Así, podrían introducirse 37 g de perlas en el espacio de filtrado del dispositivo antes de que se hubiera llenado completamente el módulo, basándose en el control visual sobre un aumento de presión en el sistema.

30 En un segundo experimento, se habilitó el vibrador y se realizó el llenado de acuerdo con la invención. Las perlas (humedad residual: 27,18%) se introdujeron a una presión de 1,5 bar. El vibrador lineal neumático se ajustó a 6,0 bar, que corresponde a una frecuencia de aproximadamente 2.500 min⁻¹. El dispositivo para impactar no se habilitó. Así, pudieron introducirse 48 g de las perlas en el espacio de filtrado del dispositivo antes de aumentar la presión en el sistema.

35 Ambos filtros se llenaron con agua. Se evitó la introducción de aire. Los filtros se vaciaron en el lugar de la sangre y se sometieron a escaneos de CT. Las figs. 7 y 8 muestran los resultados de los escaneos de CT. Las figs. 7A y 8A se refieren al dispositivo de filtrado que se llenó sin vibrador y dispositivo para impactar, pero con un golpeteo manual constante y vigoroso. Sorprendentemente, aunque se podría llenar una cantidad bastante significativa de perlas en el dispositivo sin la ayuda de un dispositivo de llenado (10) de acuerdo con la invención, la distribución de las perlas dentro del dispositivo resultó ser nada homogénea. Especialmente en la parte central del dispositivo se pueden ver defectos o vacíos donde están situadas menos perlas que en la periferia del dispositivo. En tal dispositivo, el tratamiento de un fluido sería ineficiente porque el fluido fluiría preferiblemente a través de las partes menos pobladas, evitando así el contacto con la mayoría de las perlas. Las figs. 7B y 8B muestran los resultados para el filtro que se llenó de acuerdo con la invención, en la presencia de un vibrador lineal neumático. Como se puede ver, aunque no se utilizó el dispositivo para impactar, la distribución del material en partículas dentro del espacio de filtrado ha resultado muy homogénea. No se pueden ver defectos significativos allí. Se pueden evitar imperfecciones en la homogeneidad en la cuarta parte superior

del dispositivo aplicando adicionalmente un dispositivo para impactar y determinando cuidadosamente el punto final del proceso de llenado.

Ejemplo 5

Control de CT de módulos de filtro preparados de acuerdo con la invención

5 Los escaneos de CT de módulos de filtro se prepararon esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 4. Esta vez, sin embargo, los módulos se prepararon con perlas de ReliZyme™ EXE 135 y de ReliZyme™ EXE 148, respectivamente, utilizando el proceso de llenado en suspensión y de llenado en seco en la presencia tanto del vibrador lineal neumático como del dispositivo para impactar de intervalo neumático (véanse el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2). Se utilizaron los filtros de plasma de Plasmylane® 6 estándar como se ha descrito en el Ejemplo 1. La Tabla III proporciona la cantidad de perlas que podrían ser introducidas en el espacio de filtrado de los módulos de filtro respectivos y las relaciones de llenado resultantes.

Tabla III

Filtro N°	Perlas	Método de llenado	m(g) perlas introducidas	Relación de llenado $\frac{V_{EM}(ml)}{V_{FS}(ml)}$
1	ReliZyme™ EXE 135	Suspensión	48,27	0,91
2	ReliZyme™ EXE 148	Suspensión	53,27	0,85
3	ReliZyme™ EXE 135	En seco	56,83	0,75
4	ReliZyme™ EXE 148	En seco	83,17	0,88

15 los escaneos de CT de los filtros 2 y 4 se han mostrado de forma ejemplar en las figs. 11 y 12, respectivamente. Es obvio que la homogeneidad podría optimizarse adicionalmente a lo largo de toda la longitud del dispositivo aplicando tanto el vibrador como el dispositivo para impactar. Cualesquiera defectos en la cuarta parte superior de los módulos que podrían verse aún en los escaneos de CT del Ejemplo 4 ya no son visibles en los módulos que se prepararon como se ha descrito aquí. También, se podría mejorar adicionalmente la relación media de llenado.

REIVINDICACIONES

1. Un módulo (1) de membrana de fibra hueca para recuperar o eliminar terapéuticamente componentes sanguíneos de la sangre o de productos sanguíneos, que comprende

(a) un alojamiento (2) de filtro cilíndrico;

5 (b) un haz de membranas (3) de fibra hueca esencialmente paralelas distribuidas longitudinalmente dentro del alojamiento (2), en el que los extremos abiertos están en comunicación fluida con un espacio de distribución (6a) y con un espacio de recogida (6b), y en el que los extremos están encapsulados en un compuesto de sellado (5) de tal manera que los extremos abiertos de las fibras huecas (3) se extienden a través del compuesto de sellado (5), y en el que la
10 asignación de fibra en el alojamiento (2) de filtro cilíndrico está entre el 15% y el 70%, en el que la asignación de fibra se calcula a partir del porcentaje de la superficie en sección transversal asignada por las fibras por la superficie en sección transversal utilizable en el alojamiento de filtro;

(c) un espacio de filtrado (4), que está cerrado del espacio de distribución (6a) y del espacio de recogida (6b) y del espacio de luz o abertura de las membranas (3) de fibra hueca, teniendo el espacio de filtrado unos medios de entrada y de salida (7a, 9) que están cerrados;

15 (d) un medio de entrada (7b) para alimentar el fluido al espacio de distribución (6a) que está en comunicación fluida con el lado de luz de las membranas (3) de fibra hueca;

(e) un primer medio de salida (8) para eliminar el fluido tratado del alojamiento (2), estando dicho primer medio de salida en comunicación fluida con el espacio de recogida (6b);

20 caracterizado por que el espacio filtrado está poblado homogéneamente con un material en partículas que tiene un diámetro medio del orden de desde 10 µm a 500 µm y que es capaz de interactuar con al menos un componente del fluido con una relación de llenado de entre 0,6 y 1,0, en el que la relación de llenado es el volumen en ml de la cantidad máxima de material en partículas que se puede alojar en el espacio de filtrado de un módulo (V_{PM}) de membrana de fibra hueca dado y el volumen utilizable en ml del espacio de filtrado de dicho módulo (V_{FS}):

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

25 en donde V_{PM} representa el volumen del material en partículas que se puede alojar en el espacio de filtrado del módulo, y V_{FS} representa el espacio de filtrado utilizable, y en el que V_{PM} es calculado a partir de

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

en donde m_{PM} representa la cantidad de material en partículas que se puede alojar en el espacio de filtrado del módulo y ρ representa la densidad de reducción del material en partículas de acuerdo con DIN ISO 3953.

30 2. Un módulo según la reivindicación 1, caracterizado por que la asignación de fibra en el alojamiento (2) de filtro cilíndrico está entre el 45% y el 70%.

3. Un módulo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado por que el material en partículas consta de partículas que tienen un diámetro de entre 1 µm a 400 µm.

35 4. Un módulo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la membrana (3) de fibra hueca es una membrana de separación de plasma.

5. Un módulo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la membrana (3) de fibra hueca es una membrana que tiene atrapado en ella material en partículas funcionalizado o activo.

40 6. Un módulo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la membrana (3) de fibra hueca es una membrana de corte alto que permite que las sustancias de hasta 45 kD pasen la membrana con un coeficiente de tamizado medido en sangre de acuerdo con EN1283 de hasta 1,0.

7. Un método para preparar un módulo de membrana de fibra hueca según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el material en partículas es introducido en el alojamiento (2) de filtro mientras somete al alojamiento (2) de filtro a un movimiento giratorio alternativo en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj alrededor de su eje longitudinal.

45 8. Un método según la reivindicación 7, caracterizado por que el alojamiento (2) de filtro es sometido a un movimiento de sacudidas que es perpendicular al eje longitudinal del alojamiento (2) de filtro.

9. Un método según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, caracterizado por que el material en partículas es introducido en el alojamiento (2) de filtro en su estado seco y en el que el alojamiento (2) de filtro está en una posición inclinada.

10. Un método según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, caracterizado por que el material en partículas es introducido en el alojamiento (2) de filtro como una suspensión desde la parte inferior a la parte superior a través del medio de salida (9) y por que el alojamiento (2) de filtro está en una posición vertical.

5

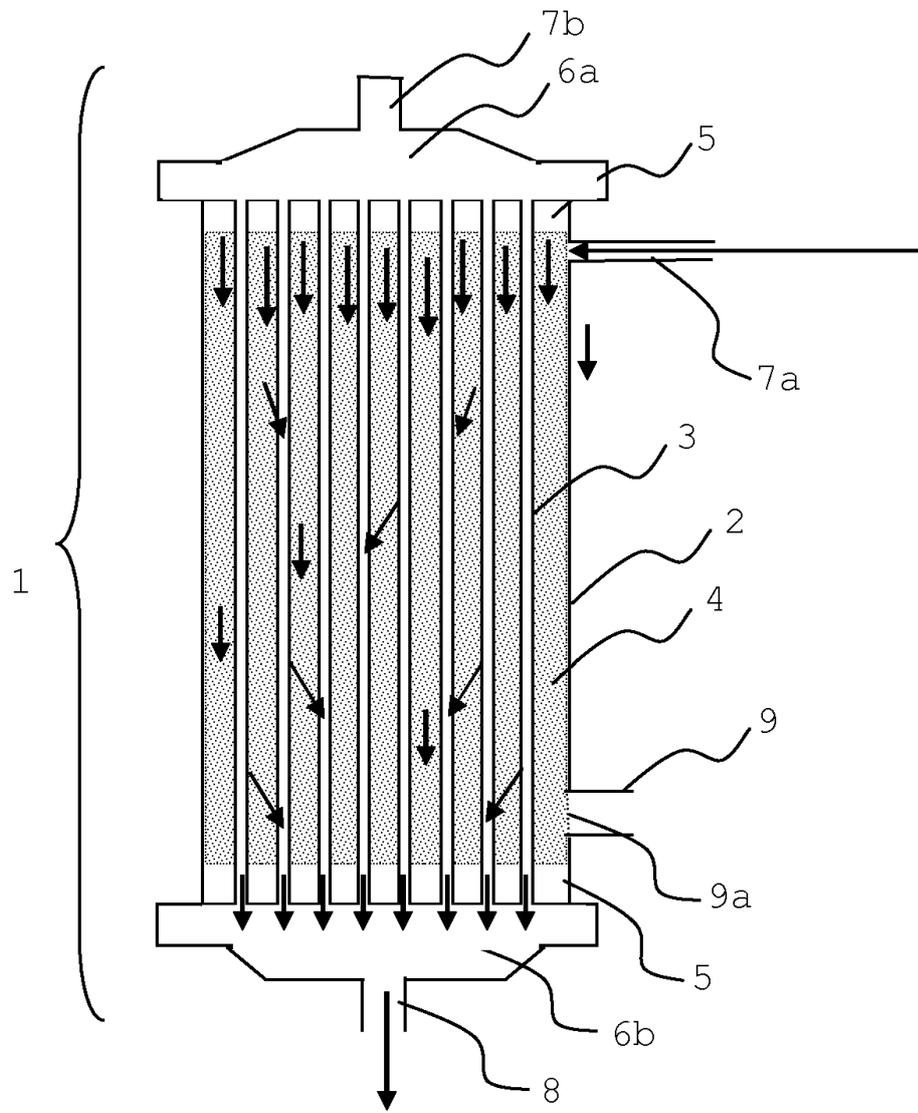


Fig. 1

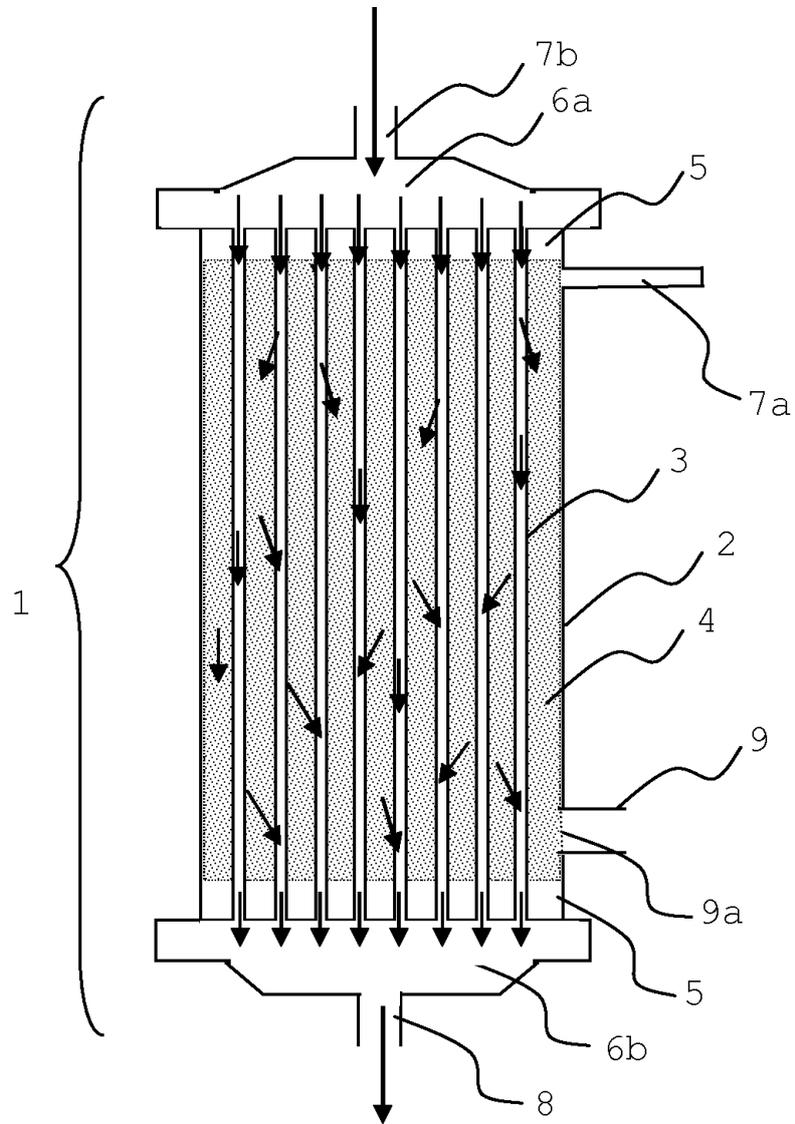


Fig. 2

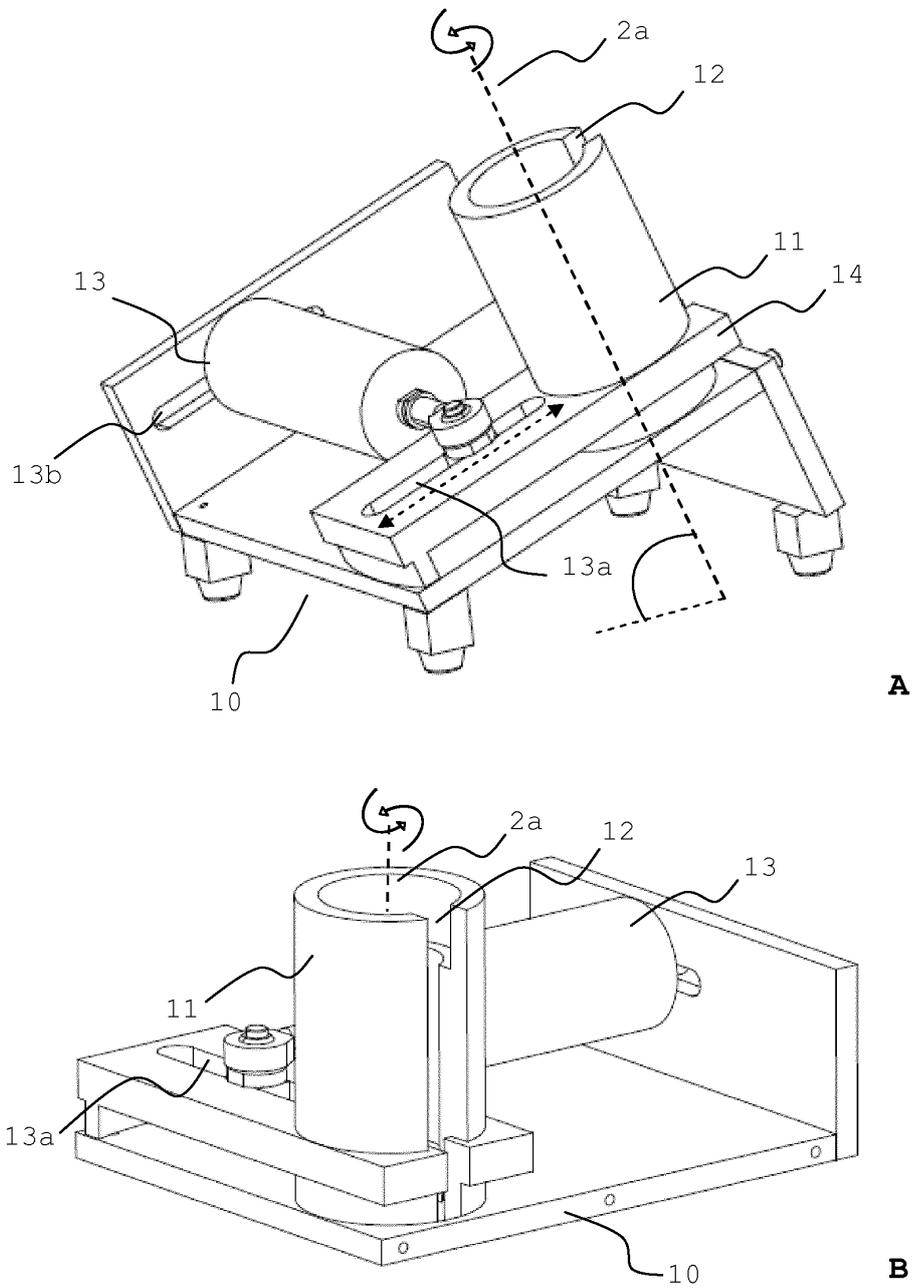


Fig. 3

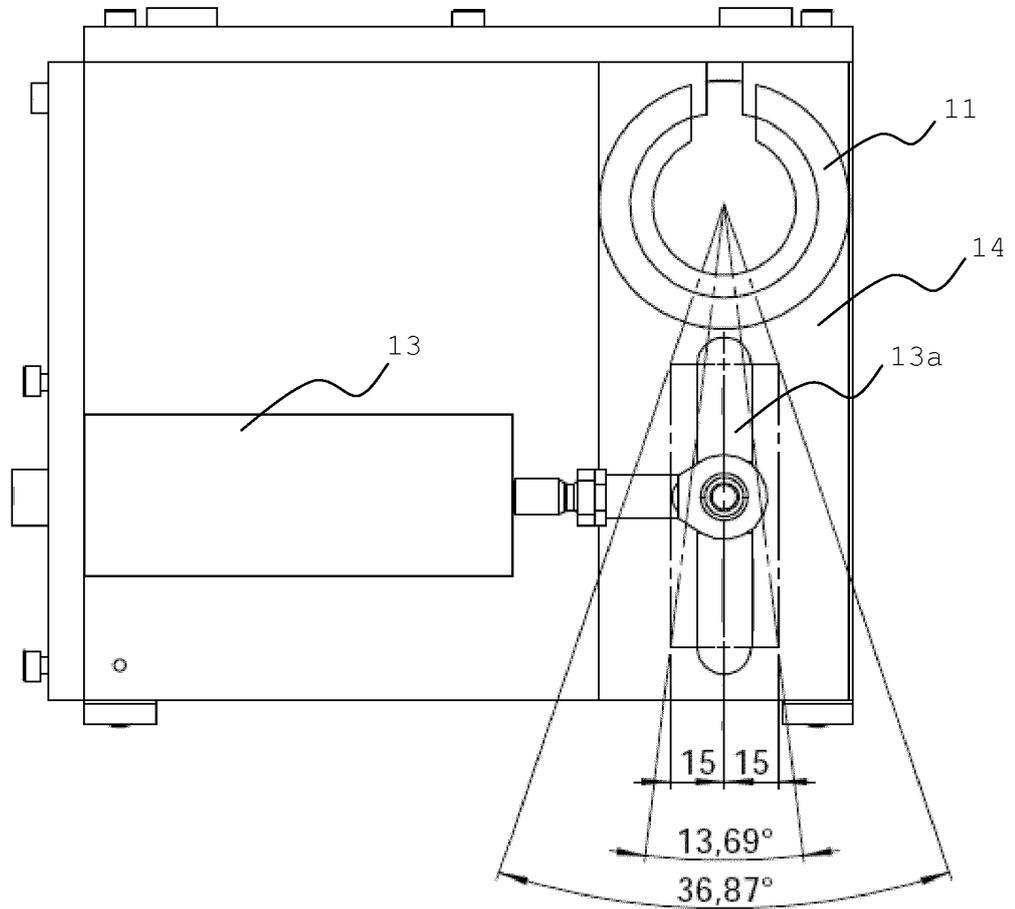


Fig. 4

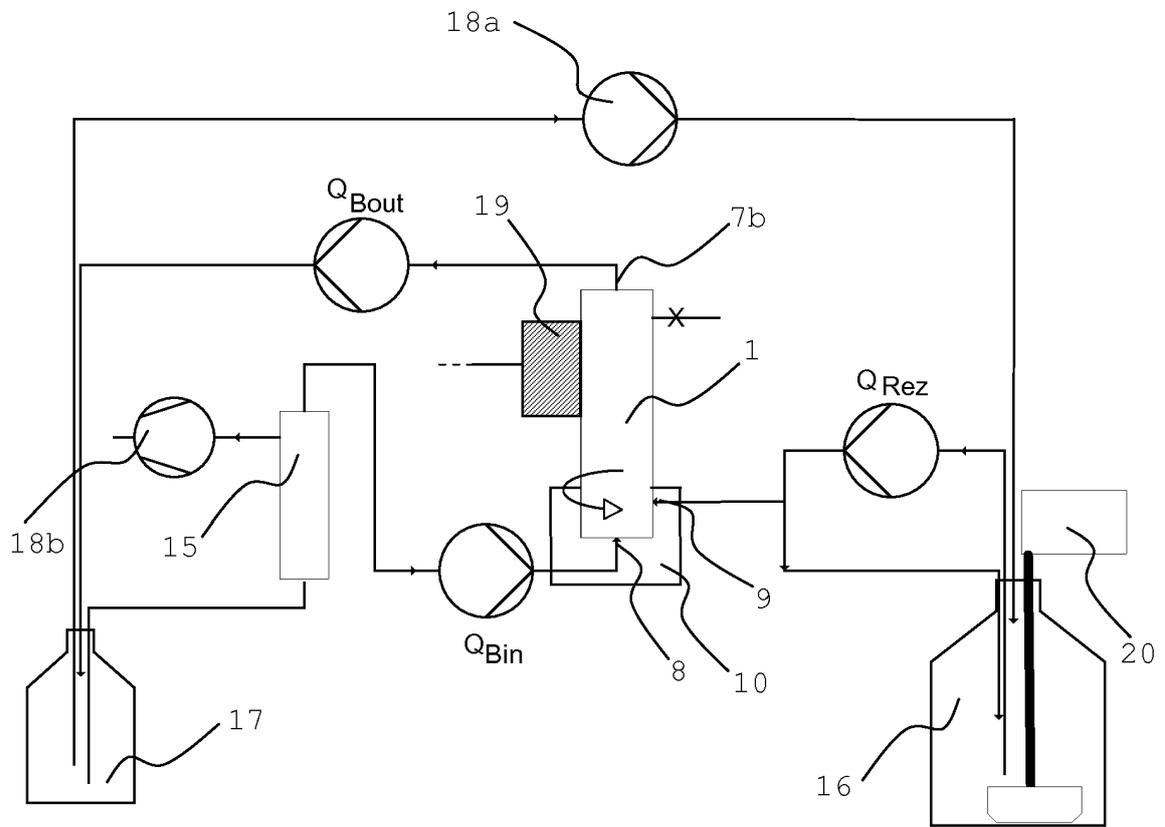


Fig. 5

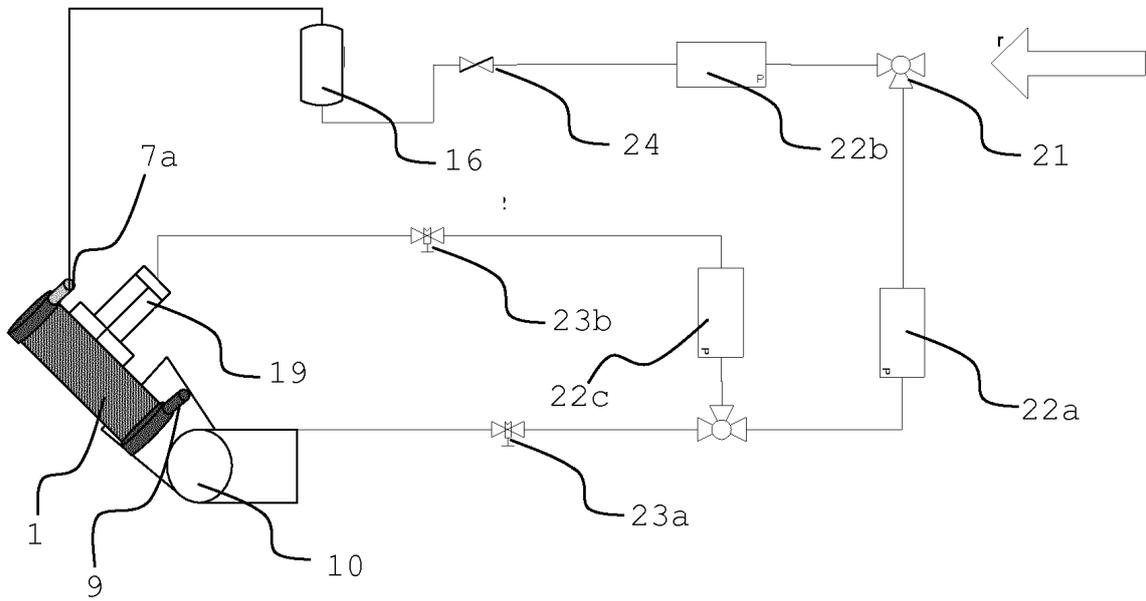


Fig. 6

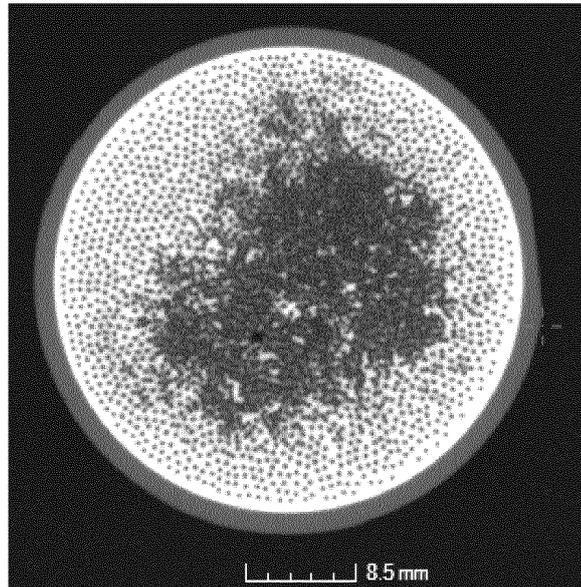


Fig. 7A

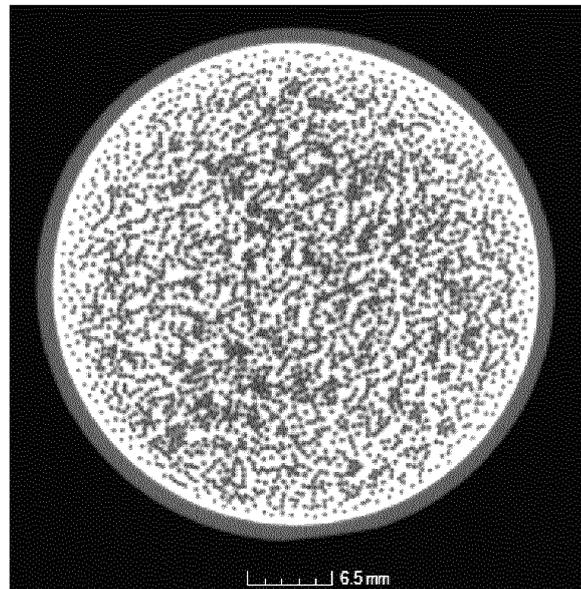


Fig. 7B

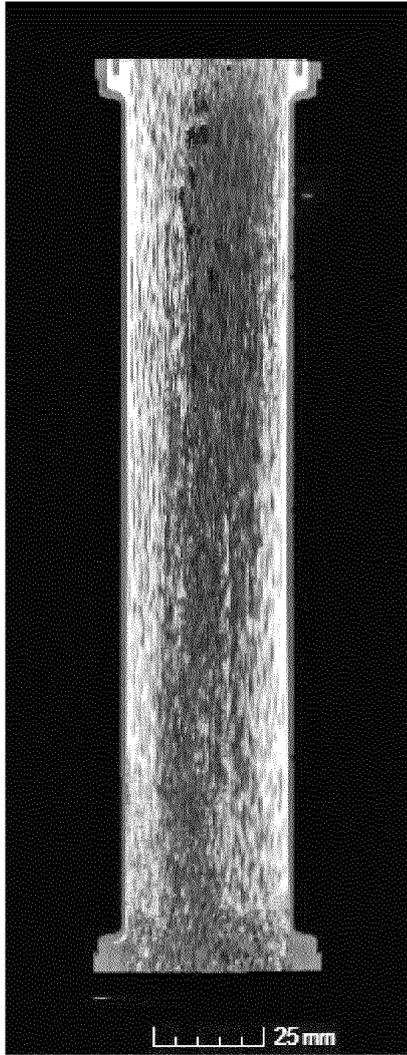


Fig. 8A

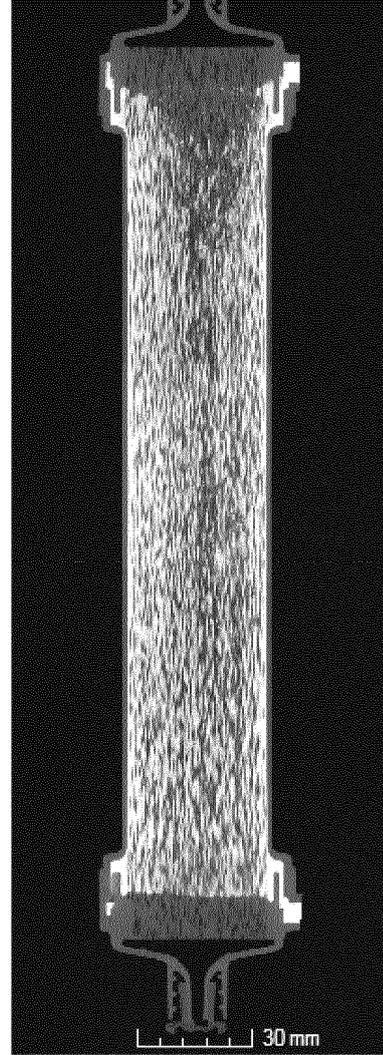


Fig. 8B

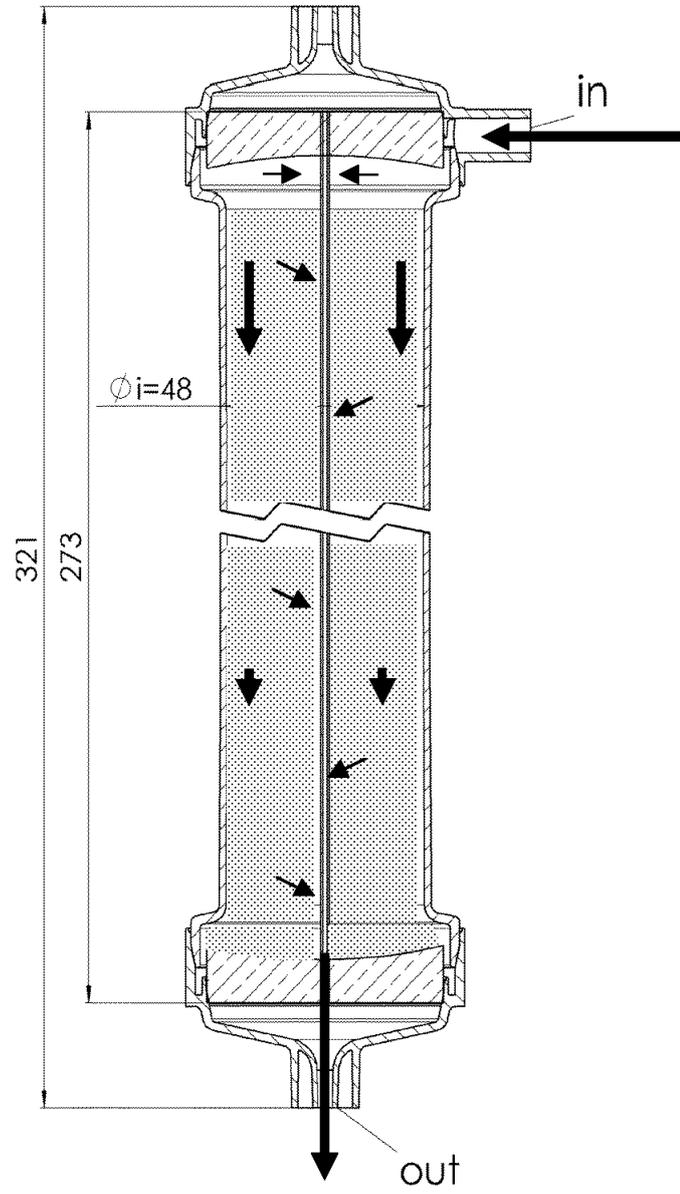


Fig. 9

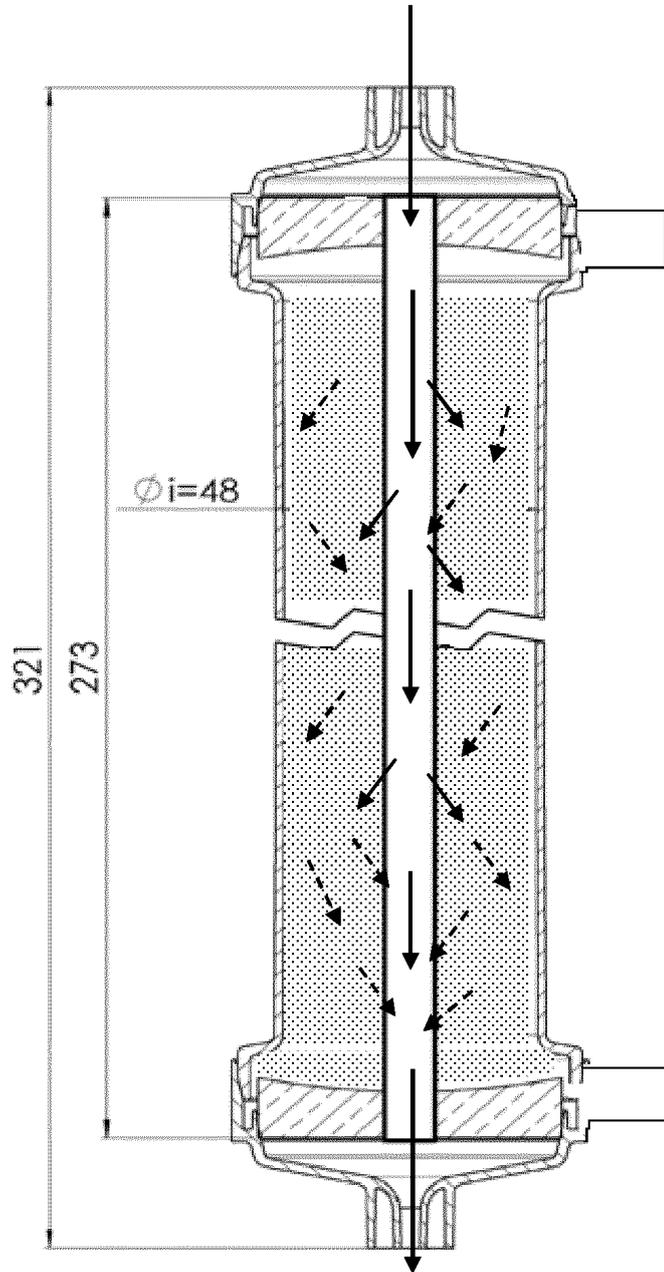


Fig. 10

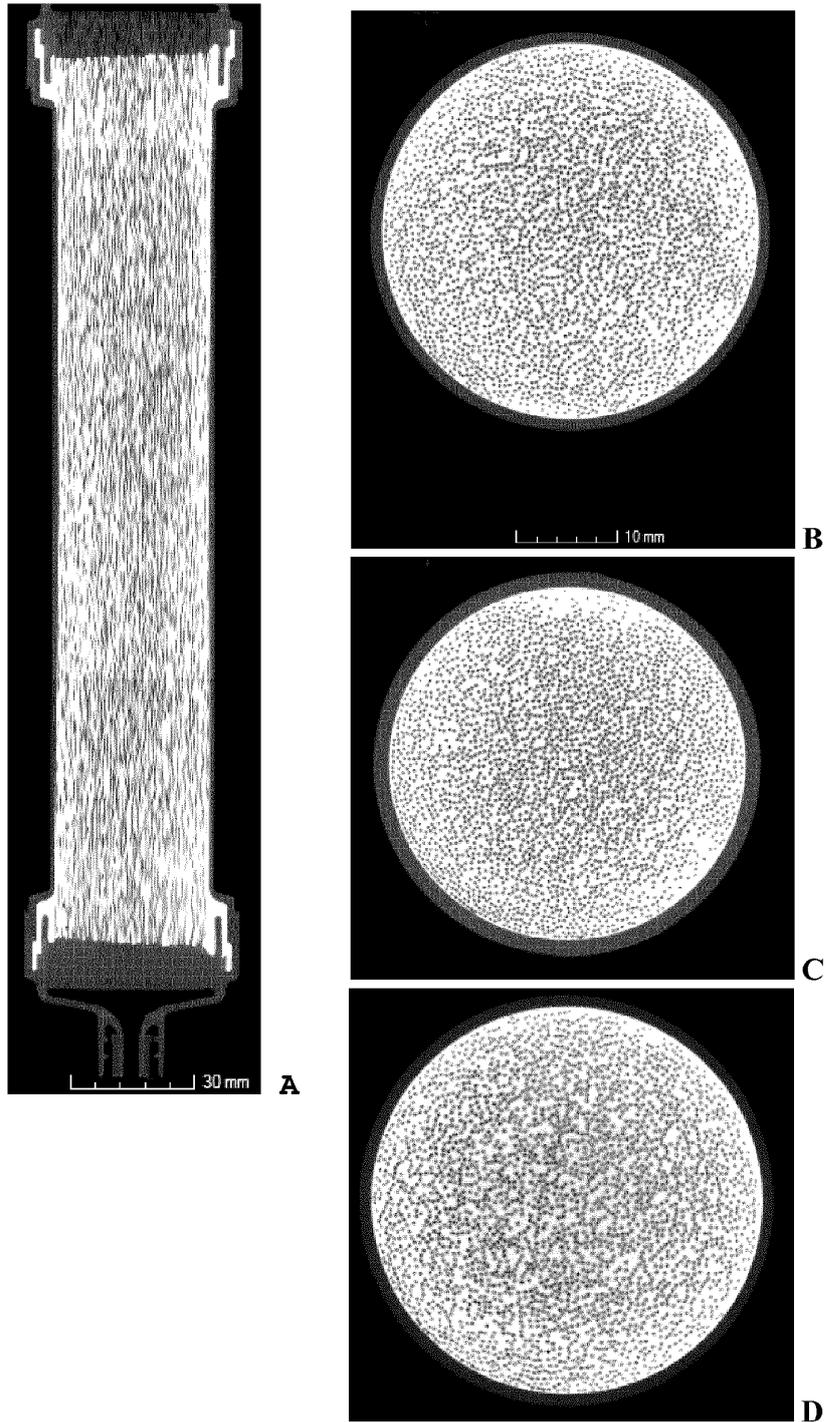


Fig. 11

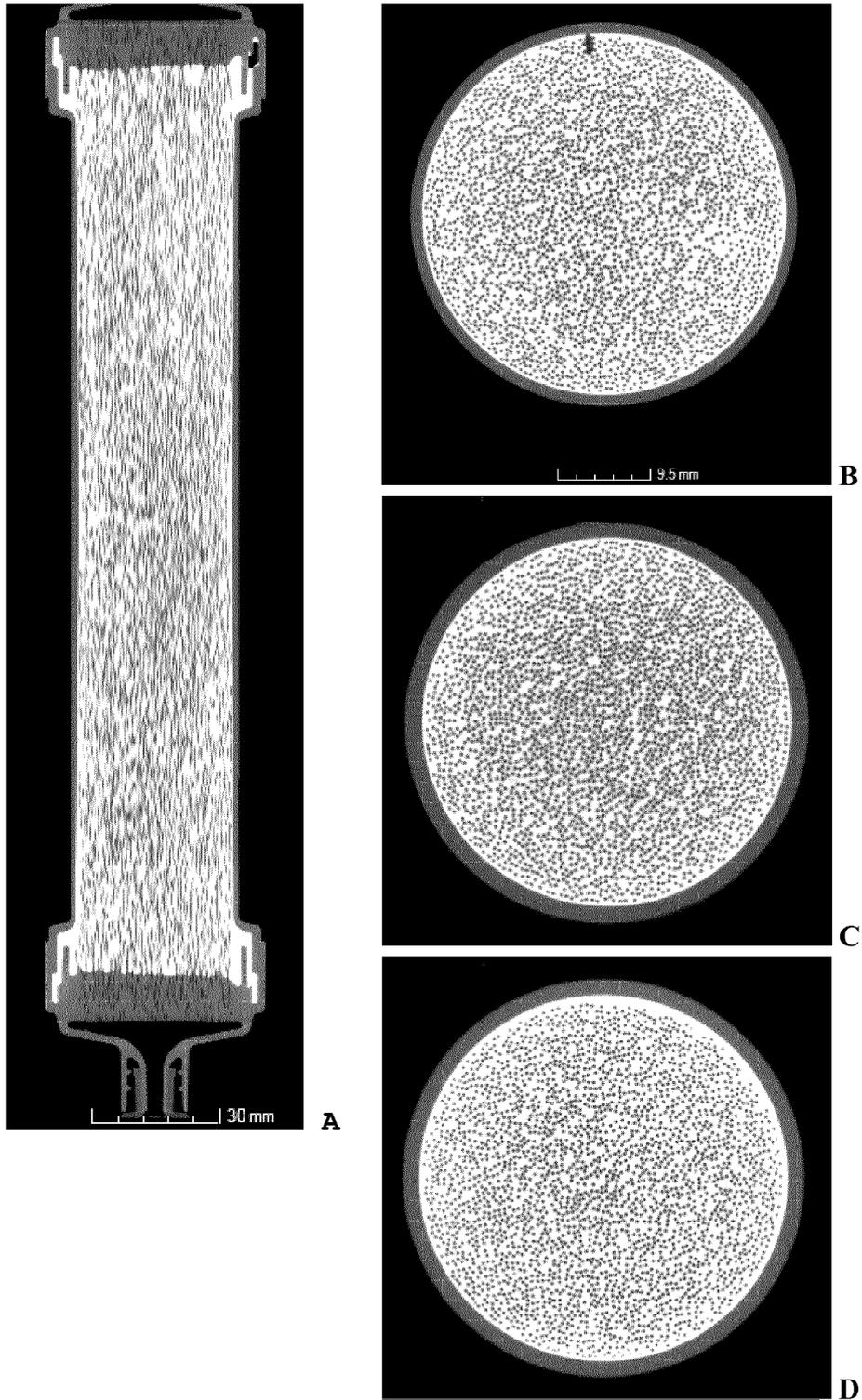


Fig. 12