

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 388**

51 Int. Cl.:

B01D 11/00 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

A61M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2014 PCT/US2014/038694**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15099826**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2014 E 14875719 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3086870**

54 Título: **Dispositivo de plasmaféresis**

30 Prioridad:
27.12.2013 US 201314141509

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2019

73 Titular/es:
ELIAZ THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
P.O. Box 1917
Sebastopol , US

72 Inventor/es:
ELIAZ, ISAAC

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 713 388 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 plasmaféresis

5 **Antecedentes****Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a dispositivos para realizar la aféresis de la sangre de mamíferos, incluida la eliminación selectiva de algún porcentaje de galectina-3 (gal-3) circulante en la sangre. El dispositivo no solo tiene la capacidad de eliminar de la sangre la galectina-3 (u otras galectinas), sino también otros factores posiblemente perjudiciales, e introducir en la sangre factores adicionales que son terapéuticos o beneficiosos en el retorno de la sangre al paciente mamífero.

15 **Antecedentes de la invención**

20 La galectina-3 se ha convertido en el centro de una variedad de estudios que buscan explicar los mecanismos que dan lugar a la inflamación, la fibrosis y a diversas formas de cáncer en los mamíferos. Por "mamíferos" en esta solicitud, el solicitante pretende describir a seres humanos, por supuesto, aunque también a mamíferos de valor suficiente cuya salud merece la pena investigar, incluidos los mamíferos de compañía, tales como perros y gatos, y los mamíferos comerciales, como vacas, caballos, cabras y cerdos. En este término también se incluyen los mamíferos de orden superior, tales como los monos, que pueden servir como modelos de investigación, así como animales de compañía. La invención, por supuesto, se centra en los seres humanos.

25 Las galectinas son una familia de lectinas (proteínas de unión al azúcar) que se caracterizan por tener al menos un dominio de reconocimiento de carbohidratos (DRC) con una afinidad por los beta-galactósidos. Estas proteínas fueron reconocidas como una familia solo recientemente, pero se encuentran en todo el reino animal, y se encuentran en mamíferos, aves, anfibios, peces, esponjas, nematodos e incluso hongos.

30 Las galectinas actúan como mediadoras y modulan una amplia variedad de funciones intracelulares y extracelulares, y por lo tanto se expresan dentro de la célula y, con frecuencia, se dirigen a un lugar específico del citosol, y se secretan de la célula, para su distribución extracelular, como un componente del plasma humano. Entre las muchas funciones mediadas por las galectinas extracelulares se encuentran la inflamación, la formación de fibrosis, la adhesión celular, la proliferación celular, la formación metastásica, la angiogénesis (cáncer) y la inmunosupresión.

35 Las galectinas son una familia de quince (15) proteínas de unión a carbohidratos (lectinas) muy conservadas en todas las especies animales. La mayoría de las galectinas tienen una amplia distribución, aunque las galectinas-5, -10 y -12 muestran una distribución específica de tejido. Aunque todas las células inmunitarias expresan galectinas de manera variable, éstas están reguladas al alza en los linfocitos B y T activados, en macrófagos inflamatorios, en linfocitos citolíticos (NK, *natural killer*) naturales y en linfocitos T reguladores de FoxP3. Las galectinas contienen diversas disposiciones estructurales, aunque un dominio de reconocimiento de carbohidratos (DRC) relativamente conservado. La mayoría de las galectinas muestran un único DRC y son biológicamente activas como monómeros (galectina-5, -7 y -10), o requieren homodimerización para la actividad funcional (galectina-1, -2, -11, -13, -14 y -15). Como alternativa, las galectinas de tipo de repetición en tándem (galectina-4, -8, -9, y -12) contienen dos DRC separados por un péptido enlazador corto, mientras que la galectina-3 (de tipo quimérico) tiene un solo DRC fusionado con un dominio no-lectina que puede formar complejos con otros monómeros de galectina-3 para formar un pentámero oligomérico. Cabe destacar que algunas galectinas, como la galectina-10, se unen a los glucanos que contienen manosa. Entre la familia de las galectinas, las galectinas -1, -3 y -9 son particularmente importantes como posibles dianas terapéuticas, y las galectinas -2, -4, -5, -6, -7, -8, -10, -11, -12, -13, -14 y -15 también aparecen implicadas en una variedad de rutas biológicas asociadas con la morbilidad y la mortalidad.

Por lo tanto, la galectina-7 se ha implicado en el desarrollo de ciertas formas de cáncer. St. Pierre et al, *Front. Biosci.*, 1:17, 438-50 (2012) y en una variedad de cánceres específicos, que incluyen gal-2, -4 y -8 en el contexto del cáncer de colon y mama, Barrow et al, *Clin. Cancer Res*, 15; 17 (22) 7035-46 (2011). Se ha demostrado que el carcinoma de células escamosas de la lengua, Alves et al, *Pathol. Res. Pract.* 15; 207 (4) 236-40 (2011), está asociado con niveles elevados de gal-1, -3 y -7, mientras que el carcinoma escamoso de cuello uterino se ha relacionado con niveles de gal-7, Zhu et al. *Int. J. Cancer*, (agosto de 2012). Se ha demostrado que varias galectinas, incluidas la gal-15, gal-13 y gal-10, están relacionadas con problemas de implantación y gestación. Véase, por ejemplo, Than et al, *Eur. J. Biochem.* 271(6) 1065-78 (2004), Lewis et al, *Biol. Reprod.* 77 (6); 1027-36 (2007). Se han identificado diversas galectinas, incluyendo gal-2, 3, 8 y otras, que se correlacionan con diversos trastornos autoinmunitarios, como el lupus. Salwati et al., *J. Infect. Dis.* 1;202 (1) 117-24(2010), Pal et al, *Biochim. Biophys Acta.*, 1820 (10) 1512-18 (2012) y Janko et al, *Lupus*.21 (7): 781-3 (2012). Los niveles elevados de diversas galectinas, incluida la gal-3, se asocian con la inflamación y las fibrosis encontradas en la cicatrización de heridas y similares. Gal et al., *Acta. Histochem. Cytochem.*26:44 (5); 191-9 (2011). Es muy obvio, que la mediación de las rutas inflamatorias y fibróticas hace que las galectinas sean elementos críticos de una amplia variedad de enfermedades, lesiones y fenómenos relacionados con traumatismo. En muchos casos, la presencia de

concentraciones no deseadas de galectinas puede agravar una patología o una situación traumática, o interferir con los intentos de tratar enfermedades, como el cáncer o la insuficiencia cardíaca congestiva. Entre la familia de galectinas reconocidas como activas en seres humanos, la galectina-1, la galectina-3 y la galectina-9 tienen un interés particular. Como se indicó anteriormente, estas proteínas generalmente se denominan, y así se denominan en este documento, gal-1, gal-3 y gal-9. Una amplia variedad de afecciones en seres humanos, que varían desde problemas que van desde problemas para concebir hasta el asma, insuficiencia cardíaca crónica a cáncer, infección vírica a ictus y más allá, están mediadas o agravadas por concentraciones de galectinas más altas de las normales. Por lo tanto, entre otras galectinas, gal-3 destaca particularmente en la fibrosis, inflamación y proliferación celular, mientras que gal-1 también desempeña un papel en la inmunosupresión necesaria para obtener una gestación satisfactoria. También se cree que gal-1 está involucrada en la diferenciación de las células nerviosas. Se ha demostrado que gal-9 está involucrada en el control de las lesiones que surgen de enfermedades inmunoinflamatorias, y generalmente está implicada en la inflamación; aparentemente gal-9 desempeña un papel en la acumulación de eosinófilos en lugares inflamatorios. También parece actuar como mediadora en la apoptosis en ciertas células activadas. Aunque en este documento el argumento es aplicable a gal-1, gal-3 y gal-9 activas circulantes, y a las galectinas en general, cuando los niveles elevados de galectina circulante están asociados a enfermedades o lesiones, se ha aclarado más sobre el papel de la gal-3 en la progresión de la enfermedad y el traumatismo que cualquiera de las otras galectinas, por lo que sirve como ejemplo en este documento. Más específicamente, esta invención se centra en la eliminación de gal-3 activa del plasma de mamíferos, particularmente de seres humanos. Se ha demostrado que la gal-3 está involucrada en una gran cantidad de procesos biológicos, muchos de los cuales están relacionados con patologías de varios tipos. Por lo tanto, la actividad de unión y bloqueo de gal-3 en la circulación, o la eliminación de grandes cantidades de gal-3 de la circulación puede mejorar los tratamientos médicos existentes, suprimir y/o reducir la inflamación y la fibrosis resultantes de otros, y permite intervenir en varias patologías que no se tratan fácilmente de otra manera. La invención también puede aplicarse a la reducción en los niveles circulantes de otras galectinas activas para tratar afecciones mediadas por esas galectinas. Por galectinas "activas", se hace referencia a moléculas biológicamente activas. Como se señaló, por ejemplo, la gal-3 puede ser activa, es decir, actuar como mediadora en las respuestas de los mamíferos a diversos traumatismos y afecciones, como un monómero y como un oligómero. En cualquier mamífero, en un momento dado, cantidades significativas de gal-3 y otras galectinas están presentes en un estado inactivo, es decir, están unidas o ligadas a tejidos de tal manera que inhiben la interacción molecular. Aunque dichas moléculas de galectinas pueden volverse activas, y pueden ser o convertirse en el objetivo de eliminación por la invención desvelada en este documento, al monitorizar las afecciones del paciente y controlar las respuestas, el centro de la invención es un dispositivo adecuado para la eliminación de galectinas activas de la corriente sanguínea. La presente invención utiliza la plasmaféresis, a veces denominada aféresis, y/o intercambio de plasma terapéutico, para controlar los niveles de gal-3, y más específicamente, de galectina biológicamente activa en circulación. La sangre entera se separa primero en sus componentes celulares y plasmáticos. El plasma se lleva después a través de una vía de fluido y se mezcla con un agente de unión a gal-3 que puede separarse del plasma, o se devuelve al cuerpo con la gal-3 inactivada bloqueada, o se pasa a un soporte sólido que se une a gal-3, regresando posteriormente el plasma al cuerpo con un nivel reducido de gal-3. Por lo tanto, esta invención puede utilizarse para eliminar la gal-3 unida como parte de una estrategia para reducir el contenido total de gal-3. Sin embargo, en esta solicitud, como una medida terapéutica, el enfoque es eliminar la gal-3 activa o no unida

Técnica relacionada

Esta solicitud está relacionada con la solicitud de patente estadounidense No. 13/153.648, presentada el 6 de junio de 2011. A su vez, esta solicitud reivindica beneficio de prioridad respecto a la patente estadounidense 8.426.567, expedida el 23 de abril de 2013. En la solicitud de patente estadounidense No. de serie 13/153.648 (publicación de patente estadounidense US-2011-0294755 A1) se describe un método para tratar afecciones de proliferación celular, inflamación y fibrosis agravada que implica la administración de un agente que puede unirse a gal-3 circulante, como la pectina cítrica modificada (PCM), una pectina cítrica que tiene un peso molecular reducido de veinte mil (20.000) Dalton o menor, preferentemente diez mil (10.000) Dalton o menor. La PCM está disponible comercialmente en EcoNugenics de Santa Rosa, California y se comenta en las patentes estadounidenses Nos. 6.274.566 y 6.462.029.

Antecedentes de la biología

La gal-3 tiene un peso molecular de aproximadamente 30 kDa y, como todas las galectinas, contiene un dominio de unión de reconocimiento de carbohidratos (DRC) de aproximadamente ciento treinta (130) aminoácidos que permite la unión específica de los β -galactósidos. La gal-3 está codificada por un solo gen, LGALS3, ubicado en el cromosoma 14, locus q21-q22. Se ha demostrado que esta proteína está involucrada en una gran cantidad de procesos biológicos. La lista expuesta en el presente documento es solo ilustrativa cuando se revelan continuamente nuevas situaciones y roles para gal-3. Entre los procesos biológicos a nivel celular que se ha demostrado que están mediados, al menos en parte, por gal-3, se encuentran la adhesión celular, la migración celular, la invasión celular, la activación celular y la quimioatracción, el crecimiento y diferenciación celular, la angiogénesis y la apoptosis.

Dada la amplia funcionalidad biológica de gal-3, se ha demostrado que está involucrada en un gran número de patologías o implicaciones médicas. Los estudios también han demostrado que la expresión de gal-3 está implicada en una variedad de procesos asociados con la insuficiencia cardíaca, incluida la proliferación de miofibroblastos, la

fibrogénesis, la reparación de tejidos, la inflamación y la remodelación ventricular y de tejidos. Se ha encontrado que los niveles elevados de gal-3 en la sangre se asocian significativamente a un aumento de la morbilidad y mortalidad. También se ha encontrado que están significativamente asociados a un mayor riesgo de muerte en poblaciones con insuficiencia cardíaca tanto descompensada como crónica.

5 Varias investigaciones han demostrado que los niveles elevados de gal-3 agravan una amplia variedad de enfermedades asociadas a proliferación celular. Los altos niveles de gal-3 están relacionados con el crecimiento y la progresión del cáncer a una fase metastásica en una variedad de cánceres sorprendente. Diversos cánceres se han relacionado específicamente con niveles elevados de gal-3 o están asociados a ellos, incluidos el cáncer de hígado, 10 cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de tiroides, cáncer de vesícula biliar, cáncer de nasofaringe, leucemia linfocítica, cáncer de pulmón, melanoma, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de cerebro y otros. También se ha demostrado que los niveles elevados de gal-3 interfieren con, o suprimen, regímenes antineoplásicos convencionales, tales como los tratamientos quimioterapéuticos como el cisplatino, la doxorubicina y agentes 15 quimioterapéuticos relacionados.

La inflamación es una afección corporal que se encuentra comúnmente, una respuesta natural del cuerpo a una variedad de enfermedades y traumatismos. Al igual que con las otras afecciones mencionadas anteriormente, los niveles de gal-3 por encima de los niveles normales están implicados en una amplia variedad de situaciones en las 20 que se encuentra una inflamación perjudicial. Nuevamente, la lista de afecciones y patologías es demasiado extensa para agotar todas las posibilidades, pero las afecciones inflamatorias asociadas con niveles elevados de gal-3 incluyen inflamación agravada asociada con patógenos no degradables, reacciones autoinmunitarias, alergias, exposición a radiación ionizante, diabetes, cardiopatía y disfunción cardíaca, aterosclerosis, inflamación bronquial, úlceras intestinales, inflamación intestinal de los intestinos, inflamación hepática asociada a cirrosis, inflamación 25 asociada a infección parasitaria, inflamación asociada a infección vírica, inflamación asociada a infección fúngica, inflamación asociada a infección bacteriana, inflamación asociada a infección causada por organismos intracelulares e infecciones asociadas tales como tuberculosis, sarcoidosis, fiebre por arañazo de gato, micoplasma, enfermedad de Lyme, bartonelosis, erliquiosis, rickettsiosis, babesiosis y otras. También se puede tratar la inflamación asociada a artritis, a esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral 30 amiotrófica (ELA). Nuevamente, aunque la inflamación es una ruta que el cuerpo emplea con frecuencia para responder a una serie de exposiciones, se ha encontrado que los niveles elevados de gal-3 agravan y promueven la inflamación, causando daños y lesiones que conducen a la morbilidad o la mortalidad en una amplia variedad de situaciones que de otra manera son manejables, incluida la inflamación debida a intoxicación por metales pesados, pesticidas, agentes oxidantes, xenoestrógenos y toxinas similares, ictus y lesiones isquémicas relacionadas, 35 inflamación hepática debida al paracetamol, varias respuestas mediadas por linfocitos T generalmente involucradas en enfermedades autoinmunitarias y similares. Gal-3 también está involucrada con lesión renal y enfermedad renal, hepatitis, hipertensión pulmonar y fibrosis, diabetes y afecciones inflamatorias gastrointestinales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca y otras.

40 Como se señaló, los niveles elevados de gal-3 activa, en circulación, están asociados a, y aparentemente promueven, una serie de afecciones inflamatorias, incluidas las que contribuyen a enfermedades cardiovasculares, renales, pulmonares, cerebrales y hepáticas. Gal-3 también se asocia a una formación fibrótica, particularmente en respuesta al daño de un órgano. Se encuentra que los niveles más altos de gal-3 circulante inducen fibrosis 45 patógenas en enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastroenterológicas, traumatismos cardiovasculares, traumatismos del tejido renal, traumatismos cerebrales, traumatismos pulmonares, traumatismos del tejido hepático, daño tisular debido a la radioterapia y enfermedades y afecciones del tejido conectivo y la piel como la esclerosis sistémica.

Por consiguiente, la técnica está repleta de observaciones de que los niveles elevados de gal-3, así como de gal-1 y gal-9, pueden complicar o exacerbar una amplia variedad de enfermedades y afecciones por lesiones. Sería útil 50 encontrar un modo de controlar la inflamación y la formación de fibrosis, donde la inflamación y la fibrosis son perjudiciales, particularmente en los entornos descritos anteriormente, y especialmente en la atención cardíaca y otras enfermedades y traumatismos de tejidos orgánicos. De la misma manera, sería útil controlar las respuestas celulares mediadas por gal-3 que aceleran la proliferación y transformación celular, incluida la formación y el crecimiento de tumores, la transformación de células cancerosas y la propagación metastásica del cáncer. Otro 55 objetivo en la técnica es evitar el problema planteado por la interferencia de niveles elevados de gal-3 en el tratamiento del cáncer por agentes convencionales, como bleomicina, doxorubicina (Adriamicina) y otras antraciclina, ciclofosfamida y ciclosporina, así como agentes biológicos específicos como los inhibidores de VEGF y EGF, siendo ejemplos de estos bevacizumab (Avastin) y erbitux (Cetuximab). Algunos de los efectos secundarios causados por estos agentes están mediados por gal-3, y pueden ser abordados y mejorados por la invención, 60 mientras que su mecanismo de acción puede ser bloqueado por gal-3 (mejorando la angiogénesis). Los niveles elevados de gal-3 también parecen interferir con los productos farmacéuticos utilizados en otras aplicaciones, como el fármaco antiarrítmico amiodarona (Cordarona) y fármacos basados en estatinas.

65 La plasmaféresis es una tecnología de separación de la sangre, en la que la sangre se redirige desde el cuerpo a través de una aguja o un catéter a un separador que extrae las células de la sangre y las devuelve al cuerpo,

dejando el plasma. Las células se devuelven al cuerpo cuando el plasma se ha reunido con los componentes celulares o se ha agregado un líquido de reemplazo a las células sanguíneas. Este tipo de técnica se ha utilizado históricamente en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, en las que los anticuerpos en cuestión se eliminan al poner en contacto el plasma con los ligandos a los que se unen. Después, el plasma se incrementa según sea necesario, con anticoagulantes, agentes terapéuticos y elementos asociados, se recombina con las células sanguíneas y se devuelve al cuerpo. En los métodos de la técnica anterior que emplean terapias de intercambio de plasma o de reemplazo en general, como se ilustra en la publicación de patente estadounidense US 2006/0129082, la tecnología se utilizó para dirigirse y eliminar "componentes tóxicos del suero" como el amoníaco, el ácido úrico y los inhibidores del crecimiento celular. La misma referencia, en los párrafos [0009] y [0010], advierte contra el uso de intercambio de plasma en general. Se indicaron advertencias similares en Kyles et al, *Am. J. Crit. Care*, 14, 109-112 (2005) que revisaban el uso de la plasmaféresis como soporte del tratamiento de septicemia por inmunoglobulina, observando que tradicionalmente, la plasmaféresis se ha utilizado en tratamientos para eliminar autoanticuerpos patógenos y endotoxinas en trastornos autoinmunitarios y para eliminar sustancias dañinas producidas por la infección de organismos causantes de septicemia.

Antecedentes de los dispositivos de plasmaféresis

En la patente estadounidense n.º 3.625.212, que describe medidas para asegurar el retorno del plasma tratado, así como las células sanguíneas separadas, al donante apropiado, se expone una primera forma de aparato para la plasmaféresis. La patente estadounidense 4.531.932 aborda la plasmaféresis por centrifugación, el método utilizado para separar los glóbulos rojos, de forma rápida y casi continua. Cada una de las patentes estadounidenses Nos. 6.245.038 y 6.627.151 describen una variedad de métodos para separar los contenidos del plasma y devolver el plasma tratado al paciente después de eliminar primero los glóbulos rojos, en general, para reducir la viscosidad de la sangre mediante la eliminación de proteínas de alto peso molecular. Aunque la invención objeto de esta solicitud se centra en la reducción de los niveles circulantes de galectinas, como los niveles de gal-3 y no de las proteínas de alto peso molecular o abordan directamente la viscosidad, la divulgación de estas cuatro (4) patentes es de posible interés para su divulgación sobre las técnicas y los aparatos de plasmaféresis disponibles que generalmente se pueden emplear en esta invención. Los avances en la aféresis en general, incluida la plasmaféresis, han demostrado la efectividad del uso de equipos de hemodiálisis utilizando una membrana altamente permeable como el Plasmaflo AP-05H de Asahi Medical y una máquina de diálisis estándar en modo de ultrafiltración. Esto es similar a la hemoperfusión en la aplicación.

El documento WO 2013/085604 A1 desvela la eliminación de gal-3 en suero de la circulación por plasmaféresis utilizando agentes de unión a gal-3, bien en un lecho fijo, o en una forma que se elimina fácilmente, tal como formando un complejo con partículas magnéticas. El proceso puede combinarse con la administración de agentes de unión a gal-3, tales como pectina cítrica modificada, para disminuir aún más los niveles de gal-3 no unida, hasta el punto en el que la gal-3 puede dirigirse a los tejidos.

El documento US 2010/012577 A1 desvela una membrana de separación de plasma.

Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona el dispositivo de plasmaféresis de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se exponen aspectos adicionales de la invención. reclamaciones.

El dispositivo de plasmaféresis de esta invención progresa en la técnica al proporcionar la eliminación selectiva de gal-3 del plasma que se ha separado de la sangre completa de un mamífero que necesita una reducción activa de gal-3. Como se hace referencia en las solicitudes de patente estadounidenses, en trámite junto con la presente, con N° de serie 13/863.989 presentada el 28 de septiembre de 2012 y 14/141.509 presentada el 27 de diciembre de 2013, la eliminación del gal-3 activa de la corriente sanguínea de un mamífero puede realizarse para tratar una inflamación no deseada, reducir el peligro que representa la fibrosis, especialmente la fibrosis cardíaca, para reducir el peligro o propagación de una variedad de cánceres, para mejorar los tratamientos, etc. Por lo tanto, el requisito crítico de este dispositivo de plasmaféresis es la eliminación selectiva de gal-3. Esto se ve afectado al dirigir el plasma separado a través de un componente que se une selectivamente a gal-3. Este puede ser una columna, un recipiente o una plataforma similar en donde un material que se une positivamente a gal-3, tal como un anticuerpo para el mismo, se mantiene físicamente, de modo que a medida que el plasma pasa a través de él, una fracción significativa de la gal-3 arrastrada en su interior se une a la columna. En otras realizaciones, la eliminación selectiva de gal-3 se efectúa combinando la corriente de plasma en el conducto de la máquina con un material que se une a gal-3, y después eliminándola fácilmente, ya sea por un anticuerpo específico contra él, o por medios secundarios, tales como partículas magnéticas unidas que pueden extraerse mediante la aplicación selectiva de una carga magnética.

Sin embargo, la invención no se limita a la eliminación de gal-3. Las máquinas ideales proporcionan esta capacidad de eliminación selectiva con la capacidad de eliminar otros componentes de la sangre que pueden actuar como mediadores o reforzar las patologías. Solo como un ejemplo de posibles escenarios, la máquina puede contar con

múltiples columnas de eliminación o absorción, con una eliminación de gal-3, y una segunda eliminación de TNF α y una tercera eliminación de TGF β , o la misma columna tener múltiples filtros en orden secuencial para eliminar estos tres. Son ejemplos adicionales de compuestos que se eliminarán, la proteína reactiva con C (CRP, *C-reactive protein*), el fibrinógeno, el NF κ B, las diferentes citocinas inflamatorias, etc., que pueden estar implicados en un paciente con inflamación crónica en una variedad de patologías, incluido el cáncer. El tratamiento de la sangre en el dispositivo de la invención no solo eliminará a los potenciadores reforzadores de la respuesta de la inflamación, sino que, al hacerlo, y posiblemente eliminando a los receptores de estos marcadores que los bloquean, la eficacia de los medicamentos o tratamientos antineoplásicos puede potenciarse. Por lo tanto, el dispositivo de la invención incluye ventajosamente múltiples columnas o elementos de eliminación, para eliminar selectivamente no solo gal-3, sino también otros agentes comúnmente encontrados elevados en la sangre de individuos con una variedad de afecciones tanto crónicas como agudas.

Sin embargo, como también se describe en los casos prioritarios, el tratamiento eficaz puede depender no solo de la eliminación selectiva de gal-3 de la sangre, y otros agentes sanguíneos, sino que puede depender de la adición de elementos terapéuticos o beneficiosos antes de que la sangre retorne al mamífero. A menudo, la adición del agente al plasma es un medio eficaz y eficiente de administración del tratamiento, tal como un medicamento, una vitamina o un componente similar. Por lo tanto, aunque no es esencial para la eliminación selectiva de gal-3, el dispositivo inventivo de esta invención incluye múltiples puertos para la adición de una variedad de agentes al plasma y sangre entera acuñada. Los ejemplos incluyen diversos medicamentos homeopáticos, reguladores del metabolismo, modificadores de la reacción inmunitaria, productos farmacéuticos y diversos compuestos citotóxicos, agentes antimicrobianos, agentes quelantes, posiblemente dirigidos, para ayudar en el tratamiento.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en el presente documento y que forman parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones ejemplares de la invención y, junto con la descripción general dada anteriormente y la descripción detallada dada a continuación, sirven para explicar las características de la invención.

La figura 1 es una amplia ilustración esquemática del dispositivo de la presente invención, que refleja la separación de sangre entera en sangre y plasma, el tratamiento del plasma, el retorno del plasma al componente sanguíneo y la reincorporación al paciente de la sangre entera tratada.

La figura 2 es una ilustración esquemática de la parte del dispositivo donde el plasma se separa de la sangre tratada (lo cual puede producirse mediante una de las diversas tecnologías de separación existentes), en al menos una columna y retorna, a través de un conducto, a la sangre y al donante.

La figura 3 es un esquema del dispositivo de la invención que repite deliberadamente la estructura de la figura 1, pero que refleja la capacidad de este dispositivo para introducir múltiples columnas y puertos para eliminar y añadir una variedad de componentes al plasma y, en última instancia, al paciente.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Descripción

El dispositivo de plasmaféresis de la presente invención se representa en general en la figura. 1. La sangre se extrae del paciente mamífero 1002, normalmente a través de la inserción de un catéter venoso, ya sea periférico en una extremidad o vena central. Las venas centrales permiten caudales más altos y son más convenientes para los procedimientos de repetición, pero son más a menudo el lugar donde se producen complicaciones, especialmente infecciones bacterianas. El catéter, como tal, no forma parte del dispositivo de la invención, y normalmente lo proporciona el operario, por ejemplo, de una clínica u hospital. El catéter está conectado al conducto del dispositivo, 1000, y el flujo positivo, asistido por la bomba 1006, distribuye la sangre a través del sistema.

Una vez que se extrae la sangre del cuerpo del paciente, como tal, el dispositivo de plasmaféresis comienza con el método normal. Por lo tanto, como primera etapa en el uso del dispositivo, se proporciona un anticoagulante, tal como heparina o una sustancia no natural, como acenocumarol o fenindiona, en la entrada 1004. La adición de un anticoagulante eficaz para prevenir la coagulación inducida por el flujo a través del conducto y el retorno al paciente es esencial. En muchos individuos, será útil, aunque no esencial, proporcionar una entrada entre la adición del anticoagulante y el dispositivo de separación de sangre/plasma 1012, como se ilustra en la figura 1.

Para reducir la viscosidad y la presión, y hacer que el tratamiento sea práctico y efectivo, los componentes celulares, tales como los glóbulos rojos (eritrocitos), los glóbulos blancos (GB) y las plaquetas, se eliminan y se separan del plasma. Esto incide en el dispositivo de separación 1012. El dispositivo de separación puede tener un uso convencional. La separación por centrifugación es un proceso antiguo en la técnica. Puede incluir la centrifugación de flujo discontinuo donde se utiliza un catéter venoso, y se extraen a la vez partes alícuotas de sangre, quizás de hasta aproximadamente 500 ml, y se centrifugan para eliminar las células sanguíneas del plasma. La centrifugación de flujo continuo también se conoce, lo que reduce la cantidad de sangre que sale del cuerpo en un momento dado,

pero requiere utilizar dos líneas venosas. Este es el método más comúnmente utilizado, donde la sangre se extrae de un sitio y se devuelve a través de otro sitio, generalmente en dos extremidades diferentes. Los catéteres utilizados permiten invertir el flujo. Casi siempre, se utiliza flujo continuo, con solo 180 ml de sangre fuera del cuerpo (extracorpórea) en un momento dado. Este procedimiento generalmente extrae un promedio de 60 ml/minuto de sangre y puede filtrar 1,5 veces el volumen de plasma en aproximadamente 2 horas. El caudal y el volumen de plasma que se va a filtrar pueden ajustarse en función de las necesidades médicas.

Como una alternativa a la centrifugación, la separación de plasma con una membrana, que utiliza membranas de diálisis ahora estándar, puede ser más delicada, pero puede aumentar el tiempo empleado en el tratamiento.

Como observación general, se requiere el apoyo y la supervisión del paciente durante el uso del dispositivo de la invención. Aunque el dispositivo puede ser en gran parte automatizado, este no es un dispositivo generalmente adecuado para uso doméstico o sin supervisión. Para ello, se proporciona una estación de control para el operario o una interfaz, que permite el control dirigido, así como la automatización de prácticamente cualquier función del dispositivo, incluidos los niveles de agentes, tales como el anticoagulante añadido, la velocidad de transporte, el tipo de columna, el muestreo de entradas, y funciones similares. Es práctico y posible monitorizar continuamente una amplia variedad de indicaciones de mamíferos utilizando el dispositivo, y se proporcionan entradas de muestreo para ese fin. Parte de la plataforma operativa puede incluir un monitor que verifique la frecuencia del pulso, la saturación de oxígeno, el ritmo ECG básico y la presión arterial.

En la unidad de separación 1012, la corriente extraída del paciente mamífero 1002 se divide, con glóbulos rojos y otros componentes celulares soportados en el fluido que se dirigen hacia el retorno. Antes del retorno, normalmente se proporcionan una o más entradas en esta línea. Puede haber una variedad de razones para eliminar las células en este punto. Esto puede combinarse con el dispositivo de separación de plasma, pero se proporcionan entradas para eliminar varias células además de separar las células sanguíneas, incluidas células tales como células madre, linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK, etc. Hay más oportunidades para capturar varias células del plasma y uso o retorno, pero esta operación puede combinarse con, e integrarse en, la unidad de separación de plasma 1012.

El plasma del separador es impulsado por la bomba 1010 a través de al menos una columna 1008. La columna 1008 contiene, como se describe anteriormente, uno o más elementos que se unen o eliminan selectivamente gal-3 del plasma. En el formato más tradicional, la "columna" es un tubo que está revestido con un agente de unión físicamente fijo, tal como un anticuerpo unido a la pared interior del tubo a través de un agente como sefarsa, pero se conoce bien una amplia variedad de proteínas de unión a anticuerpos, entre las que se incluyen la proteína A, la proteína G y la proteína L, que son compatibles con el paso de plasma *in vitro*. Se pueden utilizar otros aglutinantes, tales como compuestos cargados negativamente, resinas, glicoproteínas, etc. A medida que el plasma pasa a través del conducto, necesariamente "baña" los restos de unión que eliminan selectivamente un porcentaje de gal-3 del plasma. Las columnas pueden ser de cualquier variedad conocida, y como se indicó anteriormente, de hecho, puede que no sean "columnas tradicionales" (como las columnas de espín), sino que pueden ser pasos abiertos en los que gal-3 está unida selectivamente por partículas modificadas, tales como partículas de pectina que son biológicamente compatibles o la molécula de unión a galectina, N-acetil-lactosamina, o pectina modificada, tal como la pectina cítrica. Estas partículas normalmente se modifican para incluir un elemento que hace que su fijación y/o eliminación sea directa, tal como una partícula atraída magnéticamente para unirse mediante un imán adecuado. La naturaleza de la columna no está particularmente limitada, salvo que debe unirse de manera selectiva a gal-3. El tamaño y el número de las columnas variarán, e idealmente, el dispositivo de la invención puede llevar un número diferente de columnas en función de las necesidades del paciente. Una columna puede ser efectiva para eliminar, por ejemplo, 10 % o más de gal-3 activa en la circulación del paciente. Si bien el diez por ciento será efectivo para producir efectos terapéuticos en muchos pacientes, en algunos pacientes, dependiendo de la naturaleza de los criterios de selección, incluida, por ejemplo, la selección para el alivio de la inflamación en lugar de la inhibición de la propagación del cáncer metastásico, es posible que se necesite eliminar más cantidad. Para este fin, el dispositivo de la invención puede estar provisto de múltiples columnas 1008. Por lo tanto, el uso del dispositivo puede ser eficaz para eliminar el quince por ciento, el veinte por ciento, o incluso más, en hasta quizá un cuarenta por ciento de gal-3 circulante. La cantidad de gal-3 eliminada de forma selectiva por una o más columnas 1008 está efectivamente limitada por la dinámica de flujo del sistema, las afinidades de unión de los materiales y las necesidades del paciente. Las columnas de regeneración pueden colocarse paralelas entre sí para que una pueda regenerarse o limpiarse y la máquina pueda cambiar entre ellas automáticamente a ciertos intervalos de volumen de plasma. Las características asociadas comúnmente empleadas en la técnica de la plasmaféresis incluyen líneas de presión para la sangre entera, el plasma y para columnas que tienen, cada una de ellas, filtros de presión y líneas de monitorización de presión. Se necesitan bombas individuales para la sangre entera, y después para la vía del flujo de plasma, y también necesitan su propia bomba ciertos tipos de columnas, tales como las columnas de adsorción de doble regeneración, ya que se lavan y limpian y alternan de atrás a adelante. También se emplean comúnmente detectores de aire, detectores de pérdida de sangre, detectores de conductividad, calentadores de sangre, bolsas/líneas de desechos, etc. y líneas de alimentación de fluido para la regeneración de las columnas. En el presente documento, estos reciben en conjunto el nombre de elementos de soporte de la columna.

Después del tratamiento del plasma, que incluye la eliminación selectiva de gal-3, el flujo de plasma se recombina con el flujo de los componentes celulares (GR, GB, plaquetas) y la sangre recombina y retorna al paciente. A

menudo, se utiliza algún nivel de aumento, utilizando plasma sintético, albúmina, células sanguíneas auxiliares y, a veces, solución salina, para facilitar el retorno del flujo mediante la adición a través de las entradas a los conductos del dispositivo. Las velocidades y presiones observadas son convencionales. Por consiguiente, el tratamiento puede incluir varias horas en las que el paciente está conectado a la máquina. El tratamiento eficaz depende de una amplia variedad de factores, incluidos los del paciente y la capacidad de la propia máquina. A menudo, el tratamiento se realiza más de una vez a la semana y, en casos graves, más de una vez al día. La concentración de gal-3, así como la concentración de otros agentes dirigidos al paciente en cuestión, se monitoriza, tanto en el plasma/sangre de retorno como en la sangre que se extrae, para permitir la monitorización y el equilibrio. Cuando los niveles de gal-3 activa se han reducido a un nivel beneficioso, finaliza la extracción de sangre y el tratamiento concluye al retornar el último plasma/sangre al paciente.

La figura 2 refleja el "circuito del plasma" del dispositivo. Como se muestra, la sangre entera extraída del paciente se introduce en el conducto 2000, después de la adición de anticoagulante. En la figura 2, la separación de sangre/plasma se produce en el dispositivo de separación 2012, que opcionalmente es un dispositivo de separación por membrana, donde se permite el paso según el tamaño. El plasma se desvía en la dirección de las flechas tal como se muestra, mientras que los glóbulos rojos y otros componentes celulares continúan a través del conducto 2000. La característica principal de este circuito es la "columna" 2008. No es preciso que la columna sea una columna tradicional. La tecnología de filtro de fibra de vidrio hueca está ampliamente disponible. Un producto representativo es el ofrecido por Calux de China, pero se conocen numerosos proveedores. Lo novedoso y diferente de esta "columna" es su eliminación selectiva de gal-3.

Claramente, un paciente cuya afección podría mejorarse mediante plasmaféresis, obtendría posiblemente el beneficio terapéutico adicional de la eliminación de otras sustancias o agentes anormalmente elevados o potencialmente perjudiciales que se encuentran en el plasma, por lo que puede utilizarse más de una "columna" 2008. En realizaciones preferidas, el dispositivo de la presente invención puede proporcionar múltiples filtros que giren hacia adentro o hacia afuera como un "casete". Entre las posibles dianas para la eliminación conjunta junto con la eliminación selectiva de gal-3 pueden estar los metales pesados (por ejemplo, mercurio), anticuerpos como autoanticuerpos peligrosos, pesticidas y toxinas, lipoproteínas (LDL), Lp-PLA-2, LP(a), colesterol oxidado, LDL oxidadas, citocinas (ejemplos tales como IL-6, IL-8), inmunoglobulinas de varios tipos, complemento, CRP, TNF α , receptores para TNF α , TGF β , NF κ β , factores de crecimiento tales como VEGF, otros componentes inflamatorios tales como CRP, fibrinógeno, proteínas de unión a metales pesados, tales como ceruloplasmina para cobre, otras galectinas (en particular galectinas-1 y 9) y receptores de citocinas, tales como receptores de IL-2, receptores de TNF- α , etc. Por consiguiente, siempre que se proporcione la eliminación selectiva de gal-3 al principio, en la mitad o al final del circuito del tratamiento del plasma, se pueden eliminar otros elementos utilizando columnas específicas para su eliminación.

Como se señaló, además del valor de la eliminación de gal-3, el dispositivo reivindicado puede proporcionar ventajosamente la adición de diversos agentes antes de la reintroducción de la sangre al paciente. Se contemplan las adiciones descritas anteriormente, así como otros productos farmacéuticos. Como una ilustración particular, la publicación de patente mencionada anteriormente deja claro que la eliminación de una cierta cantidad de gal-3 circulante puede potenciar la eficacia de ciertos productos farmacéuticos antineoplásicos. Para maximizar esa potenciación, el producto farmacéutico podría agregarse ventajosamente al plasma o a la corriente sanguínea reunida, antes de retornar al paciente, añadiéndose así en un momento en el que los niveles de gal-3 en el paciente sean probablemente los más bajos. En la figura 3 se ilustra un dispositivo optimizado para que el experto pueda comparar el dispositivo simplificado con la descripción expuesta anteriormente. La sangre del paciente 3002 fluye nuevamente a través del conducto 3000 donde se añade anticoagulante para impedir la coagulación *ex vivo* así como después de la reintroducción al paciente. El anticoagulante se añade a 3004, después de lo cual la sangre fluye a través de la bomba 3006 a través de un puerto 3016. Múltiples puertos 3016 se incluyen en los conductos a través de los cuales fluyen la sangre, los glóbulos rojos y el plasma. Se ilustran tres entradas, pero en realidad el dispositivo puede incluir tantas como sean apropiadas para el propósito, y normalmente incluirán más. Seis puede ser un valor más realista, pero las entradas pueden utilizarse tanto para extraer líquido como para añadir los elementos mencionados anteriormente. En realizaciones preferidas, el funcionamiento de las entradas, incluida la extracción y adición, se lleva a cabo mediante el sistema de control automático del dispositivo, con operaciones que el operario ha seleccionado previamente, con la opción de un funcionamiento manual según sea necesario. Ventajosamente, las entradas se proporcionan en la línea donde se extrae la sangre del paciente, la línea de plasma, la línea de glóbulos rojos después de la separación, y en la línea recombinada antes de la reintroducción al paciente, pero la colocación y selección de las entradas variará de una máquina a otra.

Además de la eliminación y adición de los diversos elementos indicados anteriormente, el dispositivo descrito permite el uso de separadores tales como el separador 3012 para 'recoger' una variedad de células para tratamiento o uso, tales como linfocitos B y T, plaquetas, células madre y similares. Muchas de estas células y fragmentos se depositan en bancos de manera útil para el tratamiento posterior del paciente. Ventajosamente, las células pueden extraerse y modificarse y devolverse con el mismo dispositivo, por ejemplo, los linfocitos T o B que se tratan para poder reconocer células cancerosas de un tipo específico en un paciente específico y atacarlas. Cuando se reintroduce en este dispositivo mientras se reducen gal-3 y otros mediadores inflamatorios, el efecto antineoplásico puede potenciarse al tiempo que se impide la respuesta inflamatoria peligrosa y, a menudo, letal. Con este tipo de

dispositivo se aprovechan mejor de varias terapias de mejora, tales como la terapia de células tumorales circulantes (CTC). Entre una variedad de ventajas, el uso de esta máquina influye en la simplificación del muestreo del paciente, en la reducción de la posibilidad de infección y la mejora de la monitorización y el control. En las CTC, las células tumorales se eliminan del plasma separado en el separador. Estas células, que en efecto son embolias tumorales metastásicas, se modifican para transportar anticuerpos y/o virus y se devuelven al cuerpo. Se convierten en efecto en linfocitos citolíticos que el cuerpo reconoce y no ataca. También pueden utilizarse para crear anticuerpos que después se reintroducen en el cuerpo y atacan cualquier cáncer presente en el paciente, o los linfocitos que se recogen del paciente con cáncer se sensibilizan contra ciertas proteínas de membrana de la superficie específicas de las células cancerosas del paciente y después se devuelven. La realización de dichos procedimientos bajo una carga inflamatoria reducida, reduce los efectos secundarios y puede potenciar la efectividad de dichas terapias.

Cada dispositivo de plasmaféresis puede optimizarse de manera diferente, pero el dispositivo ilustrado en la figura 3 incluye tres columnas diferentes 3008a-c. Estas se identifican por separado. Si bien una de estas eliminará de forma selectiva gal-3 como se indicó anteriormente, las dos restantes, en cualquier orden, pueden eliminar de manera selectiva otros componentes cuya eliminación puede proporcionar un beneficio terapéutico. Cada una de estas columnas 3008 contará con sus propios elementos de soporte. Los elementos de soporte 3014 relacionados pueden distribuirse a lo largo del paso del conducto del dispositivo de plasmaféresis. Como se indicó anteriormente, en la mayoría de los dispositivos, se producirá la eliminación y adición de varios factores, así como el muestreo. Esto se efectúa más fácilmente a través de distintos elementos de soporte 3014, que pueden combinarse con columnas 3008, o por separado, como se muestra en la figura 3.

La monitorización puede efectuarla un operario en la interfaz de control 3018, que como se muestra está en comunicación efectiva con los dispositivos y entradas descritos anteriormente. La comunicación puede conectarse por cable, de manera similar a los dispositivos para la manipulación quirúrgica, tal como el dispositivo DaVinci™, o puede ser remota y efectuarse mediante *bluetooth* o internet. El control informático a través de la interfaz 3018, que convencionalmente incluye una pantalla visual que puede mostrar una variedad de datos relevantes, permite el funcionamiento preprogramado de gran parte del dispositivo de plasmaféresis de la presente invención, y el uso de alarmas y métodos similares para alertar al operario sobre situaciones que surgen fuera de los parámetros "normales". Ventajosamente, a través del control del servomotor, el operario, ya sea mediante operaciones preprogramadas o directamente, puede efectuar cambios de columnas, modificar el flujo, abrir y cerrar entradas, extraer y añadir, sin necesidad de más personal. Esto no solo limita el coste y el tiempo del tratamiento, sino que también reduce la complejidad y limita el riesgo de que se produzcan infecciones.

Habiendo descrito las muchas realizaciones de la presente invención con detalle, será obvio que es posible realizar modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas. Además, debe apreciarse que aunque todos los ejemplos de la presente divulgación ilustran muchas realizaciones de la misma, estos se proporcionan como ejemplos no limitativos y, por lo tanto, no deben considerarse como limitantes de los diversos aspectos así ilustrados.

Aunque la presente invención se ha desvelado con referencias a ciertas realizaciones, son posibles numerosas modificaciones, alteraciones y cambios en las realizaciones descritas, sin apartarse del campo de acción y del alcance de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, se pretende que la presente invención no se limite a las realizaciones descritas, sino que tenga el alcance completo definido por el idioma de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para realizar plasmaféresis, que comprende:

- 5 un primer conducto (2000) a través del cual la sangre extraída de un paciente mamífero se desplaza mediante bombeo;
- un separador (1012, 2012, 3012) en conexión fluida con dicho primer conducto, separando dicho separador del plasma, los componentes celulares de dicha sangre;
- 10 un dispositivo de columna (1008, 2008, 3008) en comunicación fluida con dicho separador y a través del cual fluye dicho plasma, en el que dicho dispositivo de columna está configurado para eliminar, de manera selectiva, la galectina-3 de dicho plasma, para proporcionar plasma tratado;
- un segundo conducto (2014) en comunicación fluida con dicho dispositivo de columna y configurado para recibir dicho plasma tratado y combinarlo con células sanguíneas separadas en dicho separador antes de que regrese a dicho paciente;
- 15 en el que dichos primer y segundo conductos proporcionan un flujo sustancialmente continuo de dicha sangre y plasma desde dicho paciente y regresan a dicho paciente mamífero; y **caracterizado por que** dicho dispositivo comprende al menos un dispositivo de columna (3008) adicional, configurado para la eliminación de un componente de plasma distinto de galectina-3.
- 20 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende al menos una entrada (3018) a través de la cual puede añadirse un agente terapéutico a dicho plasma tratado, sangre separada, o ambos, antes de que regrese a dicho paciente.
3. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende además una estación de monitorización (3018) para permitir la monitorización y el control sobre dicha plasmaféresis.
- 25 4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicha estación de monitorización (3018) proporciona un control automatizado sobre dicho separador (3012) y dicho dispositivo de columna (3008), y además proporciona la monitorización de indicadores del paciente seleccionados del grupo que consiste en la frecuencia del pulso, la saturación de oxígeno, el ritmo de ECG y la presión arterial.
- 30 5. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho separador (1012, 2012, 3012) comprende un separador centrífugo.
- 35 6. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que dicho separador (1012, 2012, 3012) centrífugo es un separador centrífugo de flujo continuo.
7. El dispositivo de la reivindicación 5, en el que dicho separador (1012, 2012, 3012) es un separador de flujo discontinuo.
- 40 8. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho separador (1012, 2012, 3012) es un separador de plasma de membrana.
9. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende además al menos una bomba (1006, 3006) para hacer avanzar dichos componentes celulares a través de dicho conducto.
- 45 10. El dispositivo de la reivindicación 1, que comprende además al menos una entrada (3016) a través de la cual puede recogerse un componente sanguíneo seleccionado del grupo que consiste en linfocitos B, linfocitos T, plaquetas, células madre y mezclas de los mismos, para su modificación y después devolverlo a dicho paciente a través de un conducto.
- 50 11. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de columna (1008) comprende un tubo provisto de un interior, en el que dicho interior lleva una composición que soporta un agente que se unirá a galectina-3, y en el que dicho agente se encuentra en una zona de dicho tubo a través de la cual pasará dicho plasma durante la utilización del dispositivo.
- 55 12. El dispositivo de la reivindicación 11, en el que dicho agente comprende un ligando que se une a galectina-3.
13. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo comprende un dispositivo de columna (3008) que elimina el factor de necrosis tumoral α y un dispositivo de columna (3008) que elimina el factor de crecimiento transformante β .
- 60 14. El dispositivo de la reivindicación 9, en el que dicho dispositivo comprende una entrada (1004, 3004) corriente arriba de dicho separador para la adición de un anticoagulante.
- 65

FIGURA 1

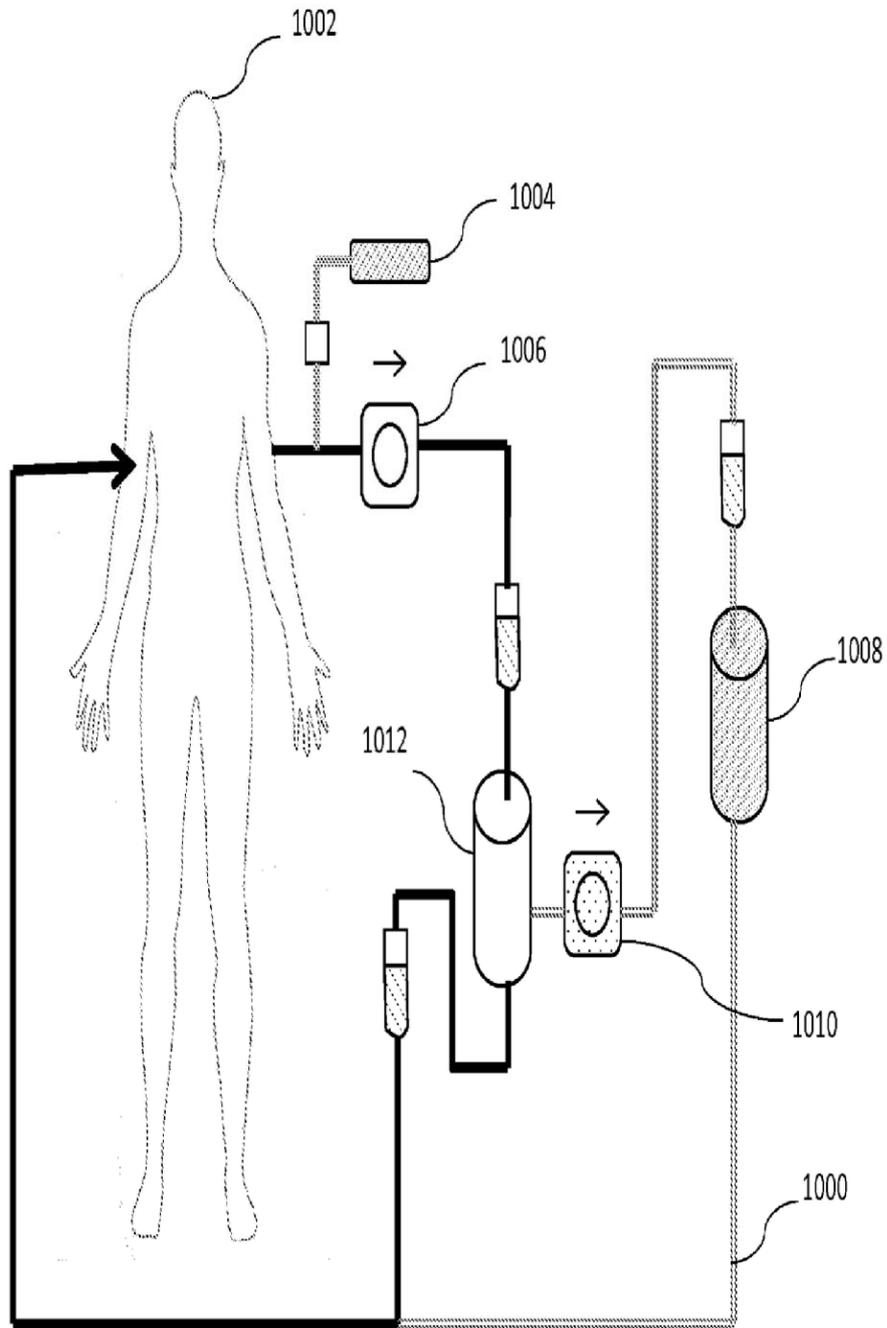


FIGURA 2

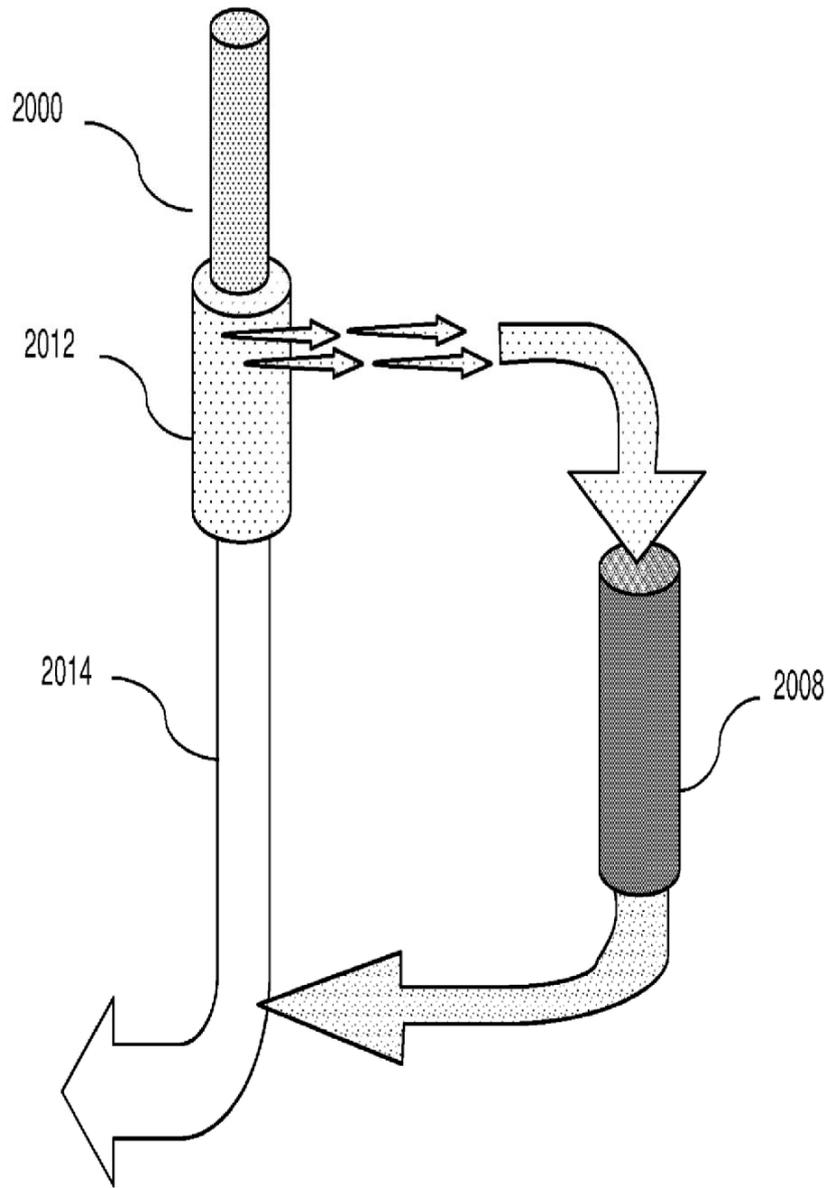


FIGURA 3

