

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 832**

51 Int. Cl.:

A61M 1/36 (2006.01)

B01J 20/26 (2006.01)

B01J 20/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014 PCT/JP2014/052889**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2014 WO14126014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014 E 14751732 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2957306**

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

30 Prioridad:

12.02.2013 JP 2013024040

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

30.05.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUJIEDA, HIROAKI;
UENO, YOSHIYUKI y
TANAKA, KAZUMI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 714 832 T3

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

DESCRIPCIÓN

Columna de purificación de sangre

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a una columna que se utiliza para la purificación de sangre y similares, y se refiere a una columna de purificación de sangre que es excelente en sus características de eliminación de aire y con la que hay poca probabilidad de inducir coagulación en el circuito de sangre en el momento de la introducción de sangre, y similares.

Antecedentes en la técnica

Se conoce el método terapéutico denominado terapia de aféresis, en el que se extrae la sangre del cuerpo de un paciente temporalmente, se eliminan las sustancias etiológicas de la sangre extraída a través de un proceso como adsorción o filtración y, tras ello, se retorna la sangre al cuerpo del paciente. Dicha terapia de aféresis se utiliza en terapia para tratar intoxicación por drogas, intoxicación alimentaria e hipercolesterolemia familiar, como terapia para tratar enfermedades autoinmunes, como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, reumatismo articular, etc., y se emplea para eliminar de la sangre del paciente sustancias como fármacos, toxinas y colesterol, así como células inflamatorias, como glóbulos blancos y plaquetas de la sangre, que se consideran como causas de las enfermedades indicadas.

Dentro de las terapias de aféresis, tal como se ha indicado, se conoce una terapia de intercambio de plasma de doble filtración de membrana (DFPP: plasmaféresis de doble filtración) en la que se separa el plasma de la sangre utilizando una membrana primaria y después se pasa el plasma a través de una membrana secundaria, así como una terapia de perfusión de sangre directa (DHP: hemoperfusión directa) en la que se procesa un fluido del cuerpo del paciente directamente. En los últimos años, cada vez está más extendido el uso de la DHP, cuyo proceso es sencillo y cómodo. En cuanto a la forma en la que se utiliza la columna en la DHP, existen, además de la forma en la que se utiliza la columna en solitario, cuando se trata de diálisis realizada en un paciente con insuficiencia renal o similar, la forma en que se utiliza la columna uniéndola en serie a un riñón artificial, mediante lo cual se puede adsorber eficientemente β 2-microglobulina, que es una sustancia causante de amiloidosis relacionada con diálisis, que es una complicación de la diálisis, y similares.

En la DHP, tal como se ha descrito, se pasa la sangre a través de una columna en la que está alojado un adsorbente y mediante el adsorbente se adsorben y se eliminan las sustancias de la sangre objeto de la eliminación. Una columna, tal como se ha indicado, tiene generalmente una caja cilíndrica hueca en cuyos extremos en sentido longitudinal se disponen tapones para cabezal provistos de una apertura de flujo de entrada o una apertura de flujo de salida. Dentro de esta caja, se aloja un adsorbente. Al disponer filtros que tienen muchas aperturas pequeñas en la porción del extremo de la caja a través de las cuales fluye la sangre hacia dentro y una porción de extremo a través de la cual fluye la sangre hacia fuera, es posible retener el adsorbente dentro de la caja.

A propósito de esto, generalmente, en el caso en el que se utiliza una columna de purificación de sangre como instrumento médico en la DHP o similar, se realiza lo que se conoce como operación de imprimación en la que se somete la columna, antes de su uso, al paso y llenado con solución salina fisiológica o similar. En este momento, si se produce aire en la columna o en el circuito y reside en la columna, el aire impide el paso y llenado de solución salina fisiológica o similar y se reducen las áreas de contacto entre el adsorbente y la sangre, de manera que, a veces, se produce un descenso del rendimiento de adsorción-eliminación de la columna de purificación de sangre. Asimismo, en el caso de una columna en la que un filtro dispuesto en una porción del extremo de la columna es insuficiente para eliminar el aire, es decir, una columna que tiene un filtro a través del cual cuando entra aire en la columna, dicho aire no es fácil de eliminar fuera de la columna, es probable que la sangre en la columna se active para coagularse como consecuencia del aire que queda en la columna. En particular, en el caso de una columna que se utiliza en una forma en la que se conecta la columna en serie a un riñón artificial, tal como se ha mencionado, el lavado (imprimación) de la columna y el riñón artificial que se realiza antes de la terapia se realiza preferentemente en un estado en el que la columna y el riñón artificial están conectados en serie desde el punto de vista de la operatividad. Sin embargo, en el caso en el que se utilice un riñón artificial, un riñón artificial que está en estado húmedo o en estado seco y no está llenado con agua, fluye hacia dentro de la columna una gran cantidad de aire. Por lo tanto, por lo que respecta al filtro utilizado en la columna, se requieren propiedades de eliminación del aire excelentes y al mismo tiempo una biocompatibilidad excelente, que elimine la probabilidad de inducir una coagulación en el circuito o similar en el momento en que circula la sangre. Hasta el momento actual, lo que existen son patentes en las que se utiliza una malla para su fijación en una porción del extremo de una columna para su uso en la DHP (documentos de patente 1 y 2, 4, 5, 6, 7, 8). Sin embargo, en cuanto a la prescripción en lo que respecta a la malla, solamente existe la descripción del uso de una malla diseñada para tener capacidad de retener un adsorbente dentro de la columna y no existe ninguna descripción a cerca de la mejora de la característica de eliminación del aire que se ha mencionado mediante el diseño de una malla. Asimismo, existe también una invención en la que se proporcionan mallas en los dos extremos de una columna que, como adsorbente dentro de la columna, utiliza un adsorbente compuesto de fibra en un estado de fibra hueca o un estado de fibra sólida

(documento de patente 3). Sin embargo, dicha invención tampoco aporta ninguna idea en lo que se refiere a la eliminación de aire; por el contrario, se crean mallas enrollando el adsorbente con una tela reticulada para retener establemente el adsorbente dentro de la columna o mejorar el flujo dentro de la columna. Disponer dicha malla que está abierta paralela al sentido del eje más largo de la columna no es preferente desde el punto de vista de la característica de eliminación del aire.

Documentos de la técnica anterior

Documento que no es patente 1: "Chemical Engineering y Artificial Organs, 2ª ed.", Kyoritsu Shuppan, 1997, pp. 162 a 163

Documento de patente 1: Publicación de patente sin examinar japonesa (Kokai) No. 59-95051

Documento de patente 2: Publicación de patente sin examinar japonesa (Kokai) No. 2009-254695

Documento de patente 3: Publicación de patente sin examinar japonesa (Kokai) No. 2010-148851

Documento de patente 4: Solicitud de patente europea No. 1 661 908 A2

Documento de patente 5: Solicitud de patente europea No. 2 067 495 A1

Documento de patente 6: Solicitud de patente estadounidense No. 2012/168384 A1

Documento de patente 7: Solicitud de patente europea No. 0 273 566 A1

Documento de patente 8: Patente estadounidense No. 5 149 425 A

Sumario de la invención

La invención se refiere a un filtro contenido en una columna de purificación de sangre y tiene como fin mejorar drásticamente la característica de eliminación en lo que se refiere al aire que penetra en la columna y para evitar la activación de sangre debido al aire que queda en la columna y el menor rendimiento de adsorción debido a la disminución en el área de contacto entre la sangre y un adsorbente.

Una columna de purificación de sangre de acuerdo con la invención tiene un adsorbente y una caja cuyos dos extremos son extremos abiertos, en donde se aloja un adsorbente dentro de la caja y en donde uno de los dos extremos es una porción de extremo del lado de flujo de la sangre hacia dentro y el otro es una porción de extremo del lado de flujo de la sangre hacia fuera, y en donde se dispone un filtro en la porción del extremo del lado de flujo de la sangre hacia fuera y/o la porción del extremo del lado del flujo de la sangre hacia fuera, caracterizad por que:

(1) el filtro tiene un grado de apertura superior o igual a 21 % e inferior o igual a 66 %;

(2) el filtro tiene un diámetro equivalente de una apertura superior o igual a 10 μm e inferior o igual a 400 μm ;

(3) una relación entre el diámetro equivalente de la apertura del filtro y el diámetro equivalente del círculo promedio de espacios vacíos del adsorbente es superior o igual a 45 %.

(4) el adsorbente es una fibra sólida; y

(5) el adsorbente está dispuesto paralelo al sentido longitudinal de la columna.

En relación con lo anterior (3), el adsorbente alojado tiene espacios vacíos y se ha observado en combinación con la invención que el diámetro equivalente de la apertura del filtro mencionado y el diámetro equivalente del círculo promedio de espacios vacíos del adsorbente mencionado están íntimamente relacionados y que al proporcionar la relación apropiada entre los dos, se mejora la característica de eliminación del aire.

Asimismo, en lo que se refiere al filtro, la hidrofilia y la hidrofobia son importantes, concretamente, es preferente un filtro cuyo ángulo de contacto del material esté en el intervalo apropiado. Por lo tanto, en lo que se refiere al material del filtro, es preferente un contenido de al menos un tipo de material seleccionado entre resina a base de poliolefina, resina a base de poliamida y resina a base de flúor y es más preferente que esté contenido al menos un material seleccionado entre polipropileno, polietileno, nilón 6, nilón 66 y sus derivados y más preferentemente aún, que esté contenido al menos uno cualquiera entre polipropileno y sus derivados.

De acuerdo con la invención, se puede proporcionar una columna de purificación de sangre con la que se puede eliminar eficientemente el aire que se produce en el momento de la operación de imprimación, que se realiza antes de su uso, fuera de la columna y de modo que haya menos probabilidad de que se permita de que se produzca la coagulación dentro del circuito en el momento de circulación de la sangre.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Fig. 1 es un diagrama que se refiere a una columna que contiene un adsorbente.

[Fig. 2] Fig. 2 es un diagrama que se refiere a una columna equipada con una malla en un lado.

[Fig. 3] Fig. 3 es un diagrama de circuito que se refiere la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna en la que está contenido el adsorbente.

[Fig. 4] Fig. 4 es un diagrama de circuito que se refiere a la medición de la tasa de eliminación del aire en lo que se refiere al interior de una columna equipada con una malla en un lado.

[Fig. 5] Fig. 5 es un diagrama del circuito en relación con la medición del aclaramiento de $\beta^2\text{-MG}$ en relación con

una columna de purificación de sangre.

Descripción de las realizaciones

5 Una columna de purificación de sangre de acuerdo con la invención es una columna que tiene un adsorbente que llena la columna y un filtro para retener el adsorbente, en donde el grado de apertura del filtro es superior o igual a 21 % e inferior o igual a 66 %.

10 En el presente documento, como método de medición del grado de apertura del filtro, se realiza la observación con un microscopio óptico para observar arbitrariamente un intervalo comprendido en 5 mm² desde el sentido en el que fluye el torrente sanguíneo a través del filtro cuando se dispone el filtro en la columna, es decir, si hay una apertura de flujo de sangre hacia dentro y una apertura de flujo hacia fuera en los dos extremos de la columna, desde el mismo sentido que el sentido desde la apertura de entrada hacia la apertura de salida y entonces el área tomada por el cuerpo estructural que constituye el filtro contenido en el intervalo se asume como A mm², de manera que se puede representar mediante:

$$\text{Tasa de apertura (\%)} = (25 - A)/25 \times 100$$

20 Esto se realiza seleccionando arbitrariamente cinco intervalos de 5 mm² en un filtro como objetivo llevando a cabo la medición y averiguando después el valor promedio. Por otra parte, se puede redondear el grado de apertura calculado desde el lugar del primer decimal.

25 Si el grado de apertura es excesivamente alto, la resistencia resulta insuficiente, de manera que resulta difícil retener establemente el adsorbente en la caja. Por otra parte, si el grado de apertura es excesivamente bajo, la resistencia contra el flujo aumenta y se deteriora la característica de eliminación del aire. Asimismo, parece probable que se causará un aumento de la pérdida de presión en el momento del paso de la sangre por la columna y una elevación de la presión de la columna cuando se forma un trombo o similar en la columna. De lo que se ha descrito anteriormente, el límite superior del grado de apertura es inferior o igual a 66 %. Por otra parte, el límite inferior es superior o igual a 21 %.

30 Asimismo, el diámetro equivalente de la apertura del filtro que se ha mencionado es un factor importante. Un método de medición para el diámetro equivalente de la apertura es tal como se describe a continuación. Es decir, en el caso en el que la apertura del filtro sea uniforme en el sentido del espesor, se observa el filtro desde el sentido del espesor con un microscopio óptico. En el caso en el que la apertura del filtro no sea uniforme, en el sentido del espesor se divide una porción del filtro en la que la apertura se hace más pequeña con un cúter o similar y después se somete a observación con un microscopio óptico desde el sentido perpendicular mencionado sustancialmente de la misma manera, y se extraen arbitrariamente porciones de espacio vacío. Se miden las áreas S de las porciones individualmente y se calcula el diámetro de la apertura equivalente de cada porción según la siguiente expresión. Después se calcula el promedio de 30 medidas y se redondea a partir del lugar del primer decimal.

$$\text{El diámetro equivalente de la apertura} = 2 \times (S/\pi)^{1/2}$$

45 Si el diámetro equivalente de la apertura es excesivamente grande, resulta difícil retener el adsorbente dentro de la columna. Además, aumenta la posibilidad de que el filtro sea incapaz de atrapar una materia extraña si dicha materia aparece en el circuito o la columna. Por lo tanto, específicamente, el diámetro equivalente de la apertura es preferentemente inferior o igual a diez veces más el área transversal por pieza de adsorbente 1 en una vista de la columna en el sentido longitudinal, más preferentemente inferior o igual a 5 veces más e incluso más preferentemente inferior o igual a 2,8 veces más. El área transversal por pieza de adsorbente mencionada en el presente documento es el área transversal de una sección transversal por fibra. Por otra parte, si el diámetro equivalente de la apertura del filtro es excesivamente pequeño, la resistencia contra el flujo aumenta y disminuye la característica de eliminación del aire. Por otra parte, resulta probable que se cause un aumento de la pérdida de presión en el momento del paso de la sangre por la columna y una elevación de la presión de la columna cuando se forma un trombo o similar en el filtro. De lo que se ha descrito anteriormente, el límite superior del diámetro equivalente de la apertura es inferior o igual a 400 μm. El límite inferior del diámetro equivalente de la apertura es superior o igual a 10 μm.

55 Asimismo, la característica de eliminación del aire puede evaluarse a través de las técnicas que se indican a continuación. Se proporcionaron filtros y tapones para cabezal en los dos extremos de la columna de purificación de sangre que pueden tener una apertura de flujo de entrada y una apertura de flujo de salida para un líquido tratado y a continuación, se lavó la columna interior con agua pura y se selló cada uno de los puertos con un tapón. Esta columna se ajusta en un circuito para analizar la característica de eliminación de aire, tal como se muestra en la Fig. 2, de manera que el sentido longitudinal es perpendicular a la superficie del suelo, se mide la tasa de eliminación del aire atrapado en la columna en una malla cinco veces siguiendo el siguiente procedimiento y se averigua el promedio redondeando en el lugar del primer decimal.

65

(1) Se hace circular agua pura a un caudal de 100 ml/s utilizando una bomba, hasta eliminar completamente el aire del circuito. Se retira completamente el aire, por ejemplo, golpeteando la columna según la necesidad.

(2) Se detiene la bomba y se separa la columna del circuito al mismo tiempo que se presta atención para que no se mezcle el aire dentro y se colocan las tapas sobre la apertura de flujo de entrada y la apertura de flujo de salida para el líquido tratado. Se mide el peso de la columna en este momento y se denomina A.

(3) Se retorna al circuito la columna después de medir el peso al circuito y se hace circular agua pura a un caudal de 100 ml/s.

(4) Se inyectan 10 ml de aire seco tomándose un tiempo de 5 segundos mediante el uso de una jeringuilla desde el sitio que está a 1 cm hacia una porción en sentido ascendente desde la apertura de la columna de flujo de entrada del líquido tratado.

(5) Inmediatamente, se hace circular agua pura a un caudal de 100 ml/s durante 1 minuto. Durante este tiempo, el circuito está en un estado de reposo.

(6) Se detiene la bomba y se separa la columna del circuito al mismo tiempo que se presta atención para que el aire no se mezcle dentro y después se colocan tapas sobre la apertura de flujo de entrada y la apertura de flujo de salida para el líquido tratado. Se mide el peso de la columna en este momento y se denomina B.

(7) Se calcula la tasa de eliminación de aire dentro de la columna a partir de la expresión que se muestra a continuación.

$$\text{Tasa de eliminación de aire dentro de la columna (\%)} = (A - B)/A \times 100$$

Por otra parte, la tasa de eliminación de aire mencionada en el presente documento es preferentemente superior o igual a 43 %, más preferentemente superior o igual a 55 % e incluso más preferentemente superior o igual a 63 %.

El adsorbente mencionado en la invención, al igual que el adsorbente de los aparatos médicos, tal como se ha mencionado, es un adsorbente que adsorbe y elimina sustancias en la sangre que son objeto de eliminación. La forma del adsorbente es un estado de fibra sólida. El estado de fibra sólida es una forma recta dispuesta en paralelo en el sentido longitudinal de la columna, los pasos del flujo también tienen una forma recta y, además, la longitud del paso del flujo puede reducirse al mínimo. Por lo tanto, es poco probable que el aire quede atrapado, lo cual es preferente. Asimismo, si se hace porosa una forma de porciones de espesor de membrana grande o porciones dentro de las fibras, se puede asegurar suficientemente un área de adsorción y adsorberse eficientemente las sustancias objeto de la adsorción contenidas en la sangre y, además, en comparación con la fibra ultra fina, fibra hueca fracturada, la fibra sólida fracturada, etc. existe la ventaja de que se puede utilizar incluso cuando el líquido tratado, como por ejemplo sangre entera de un paciente, tiene una alta viscosidad, de manera que el riesgo de coagulación en la columna es alto. Si se utiliza una fibra hueca, si la pérdida de presión difiere entre el interior y el exterior de la fibra hueca, existe el problema de que pueda producirse una diferencia entre la cantidad de flujo del líquido tratado entre el exterior y el interior de la fibra hueca, lo cual puede causar como resultado un descenso de la eficacia de adsorción. Asimismo, si se han de hacer sustancialmente iguales las pérdidas de presión fuera y dentro de la fibra hueca, tienen lugar restricciones grandes en lo que respecta al diámetro interior de las fibras huecas y el coeficiente de llenado de la columna. Asimismo, cuando se hace fluir la sangre a través de la columna llena de fibra hueca, las porciones huecas de la fibra hueca proporcionan un entorno fijo y cerrado en comparación con el entorno exterior de la fibra hueca en la columna, lo cual da lugar a un problema de que pueda formarse fácilmente un trombo. Por otra parte, los espacios vacíos fuera de la fibra hueca se deforman a medida que se mueve la fibra en una columna y, por tanto, no son un entorno fijo y cerrado.

La forma recta mencionada en el presente documento que está dispuesta paralela al sentido longitudinal de la columna es una forma en la que las dos superficies del extremo lateral de la fibra están en contacto con la apertura de la entrada y las superficies del extremo de apertura de la salida de la columna, con la distancia más corta posible. Sin embargo, es posible arrugar la fibra o rizarla. Asimismo, en lo que respecta al adsorbente poroso, su estructura porosa es preferentemente uniforme en el sentido del espesor. Debido a esto, el área que contribuye a la adsorción puede aumentarse. Por otro lado, el caso en donde la estructura del poro tiene una estructura asimétrica con un gradiente o estructura que es irregular en el sentido del espesor contempla una disminución en el área superficial específica del adsorbente y por lo tanto no es preferente.

En el caso de una fibra que se haya arrugado, como por ejemplo que se haya rizado, la longitud de la fibra se mide en un estado en el que la fibra tiene una forma recta con los dos extremos estirados para averiguar el coeficiente de llenado que se describe a continuación. Como método de medición para la longitud en sentido longitudinal de la fibra de forma recta contenidas en la columna, se fija una punta de una fibra sacada de la columna a una cinta adhesiva a similar y se proporciona un peso a la otra punta de aproximadamente 3 g y después se mide inmediatamente toda la longitud de la fibra cuando está recta. Esta medición se realiza arbitrariamente en 30 fibras en la columna y se calcula un valor promedio de las 30 fibras.

Asimismo, en la invención, la relación entre el diámetro equivalente de la apertura del filtro y el diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente es superior o igual a 45 %, preferentemente superior o igual a 50 % e incluso más preferentemente superior o igual a 56 %. La relación mencionada es preferentemente inferior o igual a 400 %, más preferentemente inferior o igual a 280 % e incluso más preferentemente inferior o igual a 220 %. El diámetro equivalente del círculo promedio De mencionado en el presente documento se representa mediante la siguiente expresión, tal como se afirma en el documento que no es patente 1.

El diámetro equivalente del círculo promedio De de espacios vacíos adsorbidos = $4 \times Af/Wp$.

En la expresión, Af es el área transversal del trayecto del flujo, que es un valor obtenido al restar del área transversal de una sección en sentido perpendicular al sentido longitudinal de la caja, una suma total de las áreas transversales de las secciones en el mismo sentido que ocupa el adsorbente. La suma total de las áreas transversales que ocupa el adsorbente pueden encontrarse sobre la base del diámetro de la fibra D0 obtenida a través de un método de medición para el diámetro de la fibra que se describe a continuación, y una serie de fibras que llenan a columna N, utilizando la siguiente expresión.

La suma total de las áreas transversales ocupadas por el adsorbente = $(D0/2)^2 \times \pi \times N$

Asimismo, Wp es el perímetro mojado que es la suma del área superficial interior de la caja y el área superficial total del adsorbente, el área superficial total del adsorbente puede averiguarse sobre la base del diámetro del diámetro de la fibra D0, el número de fibras que llenan la columna y el sentido longitudinal L de las fibras aplicando la siguiente expresión:

El área superficial total del adsorbente = $D0 \times \pi \times L$

En cuanto a la forma de la caja, los dos extremos son extremos abiertos, pudiéndose citar por ejemplo un cilindro circular y un cilindro poligonal, como por ejemplo un cilindro cuadrangular y un cilindro hexagonal. Entre ellos, un cilindro circular y, particularmente, un cilindro circular cuya sección es perfectamente circular. Esto es porque una caja que no tiene ángulos puede restringir la residencia de sangre en una porción del ángulo. Asimismo, dado que ambos lados son extremos abiertos, es menos probable que el flujo de la sangre forme una difusión en remolino y por lo tanto se puede reducir la pérdida de presión. Asimismo, preferentemente la caja es un instrumento construido de plástico, metal o similar. En el caso del plástico, por ejemplo, se utiliza una resina termoplástica que es excelente en su resistencia mecánica y su estabilidad térmica. Como ejemplos específicos de dicha resina termoplástica, se pueden citar resina a base de policarbonato, resina a base de poli(alcohol vinílico), resina a base de celulosa, resina da base de poliéster, resina a base de poliacrilato, resina de poliimida, resina cíclica a base de poliolefina, resina a base de polisulfona, resina a base de poliéter sulfona, resina a base de poliolefina, resina de poliestireno, resina a base de poli(alcohol vinílico), mezclas de ellos. Entre ellos, son preferentes poliestireno, policarbonato y sus derivados por lo que respecta a la conformabilidad, la transferencia y la resistencia a la radiación requerida para la caja. Una resina excelente en cuanto a la transferencia permite comprobar los estados internos en el momento de la hemoperfusión y por lo tanto es conveniente para garantizar la seguridad y una resina con una excelente resistencia a la radiación es preferente en el caso en el que se realiza una irradiación radioactiva en el momento de la esterilización. En el caso de la primera, el instrumento se fabrica por moldeo por inyección a través del uso de un troquel o cortando una materia prima. En el caso de la segunda, el instrumento se fabrica cortando una materia prima. Siendo así, se utiliza convenientemente el plástico desde el punto de vista de lo costes, la moldeabilidad y la idoneidad de la sangre.

En el caso en el que la relación entre el diámetro equivalente de la apertura del filtro y el diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente sea menos 45 %, la apertura del filtro es visiblemente pequeña en relación con el área transversal del aire que pasa por la columna, de manera que existe la tendencia a que el paso a través del filtro sea difícil y el aire resida fácilmente en la columna. Por otra parte, en el caso en el que la relación entre el diámetro equivalente de la apertura del filtro y el diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente sea mayor de un 400 %, el adsorbente fluye fácilmente a través de la apertura del filtro y hay casos en los que el adsorbente de la columna es difícil de retener. Por otra parte, el diámetro equivalente de la apertura calculado se redondea desde el lugar del primer decimal antes de calcular la relación mencionada.

Asimismo, si el diámetro de la fibra es excesivamente pequeño, existe el riesgo de un aumento de la pérdida de presión en la columna o las fibras en sí que pasan a través del filtro. Por otra parte, en el caso de que el diámetro de la fibra sea excesivamente grande, disminuye el área de contacto entre el adsorbente y la sangre, deteriorando la eficiencia de la purificación de sangre. Por lo tanto, el diámetro de la fibra es preferentemente inferior o igual a 1000 μm , más preferentemente inferior o igual a 450 μm , incluso más preferentemente inferior o igual a 280 μm , y el límite inferior es preferentemente superior o igual a 5 μm , más preferentemente superior o igual a 30 μm e incluso más preferentemente superior o igual a 70 μm .

En cuanto al método de medición para el diámetro de la fibra, de las fibras empaquetadas en la columna, se extraen cincuenta fibras arbitrariamente. Después de lavar las fibras, se lleva a cabo un reemplazamiento completo con agua pura y se intercalan las fibras entre un vidrio de portaobjetos y un vidrio de cubierta. Se miden los diámetros de las fibras (diámetros de las circunferencias más exteriores) en dos localizaciones arbitrariamente sobre cada fibra mediante el uso de un proyector (p.ej., V-10A de Nikon Company) y se adopta un valor promedio de ellos y se redondea a partir del lugar del primer decimal.

Asimismo, desde el punto de vista de prevenir que el adsorbente fluya hacia afuera debido al torrente sanguíneo, se ajusta preferentemente la apertura del filtro en un grado tal como para permitir que pase la sangre pero que permita que pase el adsorbente. Es decir, la apertura es preferentemente inferior o igual al diámetro por pieza del

adsorbente.

Como materia prima del filtro, se pueden utilizar materiales de metal como aluminio, materiales naturales, como seda, compuestos de alto peso molecular y similares, en solitario o combinándolos. Entre ellos, los compuestos de alto peso molecular se utilizan convenientemente desde el punto de vista del coste, la resistencia, el peso, la biocompatibilidad, etc. En particular, la materia prima de filtro contiene preferentemente al menos un tipo de materia prima seleccionada entre resina a base de poliolefina, resina a base de poliamida y resina a base de flúor. Una razón de ello que se puede mencionar es la necesidad de controlar la hidrofilia y la hidrofobia en lo que respecta al filtro de la columna de purificación de sangre. Es decir, si se utiliza una materia prima con un alto ángulo de contacto entre el material de filtro y el agua, puede mejorarse la característica de eliminación de agua que ha fluido hasta dentro de la columna. En lo que se refiere al ángulo de contacto entre el filtro y el agua, un ángulo de contacto excesivamente pequeño provoca una tendencia a que se deteriore la característica de eliminación del aire y el aire permanece en la columna. Por otra parte, si el ángulo de contacto es excesivamente grande, tiene lugar una adsorción inespecífica de la proteína o similar en el filtro, lo cual induce la unión de trombocitos y similares, causando así la coagulación de la sangre o similares. Por tanto, el límite superior del ángulo de contacto es preferentemente inferior o igual a 125°, más preferentemente inferior o igual a 108° y particularmente preferentemente inferior o igual a 104°. Por otra parte, el límite inferior es preferentemente superior o igual a 66°, más preferentemente superior o igual a 72° y particularmente preferentemente superior o igual a 82°.

En este punto, dado que el ángulo de contacto de un cuerpo estructura, como el filtro, se ve afectado por el diámetro de la fibra y la densidad de la fibra, el ángulo de contacto entre el material de filtro y el agua se refiere al ángulo dentro de un líquido obtenido al medir el ángulo entre la superficie del líquido y la superficie de la película de una película uniforme después de crear la película partir de la misma materia prima que el filtro que la película. Concretamente, la película se crea preparando una solución de la película disuelta en un buen disolvente de la misma, vertiendo la solución en un plato de aluminio y evaporando la buena solución para su solidificación en una atmósfera seca.

La medición del ángulo de contacto se puede llevar a cabo a temperatura ambiente (23 °C) utilizando un medidor del ángulo de contacto (p.ej., DropMaster DM500 de Kyowa Interface Science Company). Para el cálculo, se puede utilizar un método de gota en el que se forma una gota de 2 µl y se provoca el contacto con un sustrato utilizando una jeringuilla y un ángulo formado por la interfaz del sustrato de la gota líquida y la línea tangente de la gota del líquido desde el punto de contacto de tres fases que son la superficie de sustrato, la gota y la fase gaseosa. Asimismo, en cuanto a los valores de la medición, se mide el ángulo de contacto en 10 localizaciones en cada sustrato y se averigua un valor promedio. Por otra parte, el ángulo de contacto calculado se redondea a partir del lugar del primer decimal.

Ha de advertirse en este punto que la mejora de la característica de eliminación del aire aumentando el ángulo de contacto puede explicarse sobre la base de la disminución de la tensión interfacial entre un sólido y el aire. Es decir, cuando el agua entra en contacto con una superficie de un sólido, el equilibrio de fuerzas puede representarse mediante la siguiente expresión, en la que la tensión de la interfaz entre el sólido y el aire es γ_1 , la tensión de la interfaz entre el agua y los sólidos es γ_2 , la tensión de la interfaz entre el agua y el aire es γ_3 y el ángulo formado en un sentido tangencial de la interfaz gas-líquido y el sentido de la interfaz sólido-líquido es θ .

$$\gamma_1 = \gamma_3 \times \cos \theta + \gamma_2$$

En dicha expresión, θ es el ángulo de contacto y γ_1 se puede disminuir aumentando el ángulo de contacto.

Como ejemplos de compuestos de alto peso molecular cuyo ángulo de contacto es superior o igual a 66° e inferior o igual a 125°, se pueden mencionar resina a base de (met)acrilato, resina a base de olefina, resina a base de silicona, resina a base de poli(cloruro de vinilo), resina a base de poli(vinilideno clorado), resina a base de flúor, resina a base de poliéster, mezclas de ellos, etc., Entre ellos, puede utilizarse convenientemente la resina a base de poliolefina, la resina a base de poliamida y la resina a base de flúor desde el punto de vista del coste y la facilidad de conformado en el momento de la producción y la durabilidad del proceso de esterilización. Más preferentes son polipropileno, polietileno, nilón 6, nilón 66 y derivados de éstos. Son particularmente preferentes polipropileno y sus derivados.

Asimismo, la forma del filtro puede ser un cuerpo madreporico o un cuerpo poroso. Sin embargo, se utiliza preferentemente un cuerpo poroso cuyos poros están provistos uniformemente y se puede citar una malla, una tela no tejida, etc., Entre ellos, se utiliza convenientemente la malla desde el punto de vista de que dado que la apertura es uniforme, la fijación de los componentes de glóbulos de la sangre es menor y es improbable que se produzcan el eluido del filtro.

Asimismo, en el filtro, para los fines de evitar el deterioro local de la característica de eliminación de aire, es preferente proporcionar porciones de apertura uniforme en toda la película. En este punto, proporcionar porciones de apertura uniformes en todo el filtro se refiere a un filtro en el que en el caso en el que el grado de apertura no sea constante, no se seleccione ninguna materia de intervalo de 5 mm² arbitraria, el ancho de variación del valor de grado de apertura se incluye en un intervalo inferior o igual a ± 30 % del valor promedio, más preferentemente inferior

o igual a $\pm 18\%$ e incluso más preferentemente inferior o igual a $\pm 10\%$.

En lo que se refiere al espesor del filtro, un espesor excesivo conduce a una disminución del coeficiente de llenado del adsorbente en la columna, de manera que la eficiencia de purificación de sangre disminuye. Asimismo, la pérdida de presión en el momento del paso de la sangre por la columna también aumenta. Por otra parte, si el filtro es excesivamente delgado, la resistencia del filtro resulta insuficiente, de manera que resulta difícil retener establemente el adsorbente en la caja. Se puede deducir de lo anterior que el límite superior del espesor del filtro es preferentemente inferior o igual a $3000\ \mu\text{m}$ y más preferentemente inferior o igual a $900\ \mu\text{m}$. El límite inferior del espesor del filtro es preferentemente superior o igual a $0,1\ \mu\text{m}$ y más preferentemente superior o igual a $40\ \mu\text{m}$.

Asimismo, en cuanto al filtro retenido en la columna, preferentemente, en el caso en el que el área superficial de una porción que está abierta en sentido perpendicular en relación con el sentido del eje más largo de la columna sea B1 y el área superficial total de una porción que está abierta en un sentido distinto al sentido perpendicular en relación con el sentido del eje más largo de la columna sea B2, se reduce al mínimo posible el área de B2. Se puede concebir el uso de un filtro que está abierto en un sentido diferente al sentido perpendicular en relación con el sentido del eje más largo de la columna con el fin de retener establemente el adsorbente en la columna mediante el uso del filtro o con el fin de mejorar el flujo hacia dentro de la columna mediante el uso del filtro como espaciador. Sin embargo, dicha malla inhibe fácilmente el flujo del aire que fluye en los espacios vacíos del adsorbente y atrapa fácilmente el aire, de manera que no es preferente. Asimismo, como consecuencia de esto, existe la posibilidad de que la cantidad de adsorbente que se empaqueta en la columna disminuya, conllevando una disminución del rendimiento de adsorción. Concretamente, es preferente satisfacer una relación $B1/B2 \geq 1,0$, más preferentemente $B1/B2 \geq 5,0$ e incluso más preferentemente $B1/B2 \geq 10,0$. Por otra parte, en el caso en el que una porción esté abierta en sentido oblicuo, que no está perpendicular ni paralelo al sentido del eje más largo dentro de la columna, la porción no se incluye ni en el denominador ni en el numerador.

En cuanto a la forma de la columna equipada con el filtro, la columna se compone generalmente de una caja provista de una porción de apertura de entrada a través de la cual fluye el torrente sanguíneo antes de la purificación y una porción de apertura de salida a través de la cual sale el torrente sanguíneo después de la purificación, un adsorbente alojado en la caja, un filtro provisto dentro de la porción de la apertura de entrada y/o la porción de apertura de salida y tapones para cabezal dispuestos en los dos extremos de la caja en sentido longitudinal y provistos de una apertura de flujo de entrada y una apertura de flujo de salida para la sangre. En conexión con la retención del adsorbente dentro de la caja, es preferente proporcionar un filtro en cada una de las aperturas de entrada y apertura de salida en los dos lados. Sin embargo, en el caso en el que se pueda retener el adsorbente solamente en una entre la apertura de entrada y la apertura de salida, es posible utilizar un filtro solamente en un lado, es decir, cabe la posibilidad de disponer un filtro de acuerdo con la invención en un lado de la columna y un filtro diferente el filtro de la invención en el lado opuesto.

El límite superior del coeficiente de llenado del adsorbente en la caja de la columna es preferentemente menos de 70% y más preferentemente inferior o igual a 63% . El límite inferior del coeficiente de llenado del adsorbente es preferentemente superior o igual a 13% , más preferentemente superior o igual a 30% y particularmente preferentemente superior o igual a 45% . Dado que coeficiente de llenado del adsorbente es superior o igual a 13% , se reduce el volumen de sangre necesario para la purificación de sangre, de manera que es posible aliviar las molestias para los pacientes. Por otra parte, si el coeficiente de llenado del adsorbente es superior o igual a 70% , se deteriora la característica de eliminación del aire. Por otra parte, el empaquetamiento del adsorbente resulta más duro, de manera que se produce una reducción de la eficiencia de la operación. Por otro lado, el coeficiente de llenado mencionado en el presente documento se refiere a la proporción representada por el volumen del adsorbente para el volumen de la caja provista de una porción de apertura de entrada a través de la cual fluye hacia dentro el torrente sanguíneo antes de la purificación y una porción de apertura de salida a través de la cual sale el torrente sanguíneo después de la purificación y no se considera la porción de cabezal mencionada.

Se prepara un líquido de material de hilado en el que se disuelve el polímero en un disolvente. Se descarga el líquido del material de hilado de una boquilla de hilera que tiene una apertura de descarga de líquido de reserva circular y se coagula en una forma de fibra sólida en un baño de solidificación. El baño de solidificación se compone generalmente de un agente de coagulación, como por ejemplo agua o alcohol, o una mezcla con un disolvente, que constituye el líquido de material de hilado. Asimismo, se puede cambiar la porosidad controlando la temperatura del baño de solidificación. Dado que la porosidad puede verse afectada por el tipo de líquido de materia de hilado o similar, es posible aumentar la porosidad, normalmente, aumentando la temperatura del baño de solidificación, que se selecciona según sea apropiado. Aunque no está precisamente claro el mecanismo para ello, se puede considerar que en la desolvatación del líquido de reserva y las reacciones concurrentes de la desolvatación desde el líquido de reserva y la contracción por solidificación, la desolvatación puede ser más rápida en un baño a alta temperatura y por tanto, la fijación de la solidificación tiene lugar antes de la contracción. Sin embargo, si la temperatura del baño de solidificación se hace excesivamente alta, el diámetro del poro resulta excesivamente grande. Por lo tanto, por ejemplo, la temperatura del baño de solidificación, en el caso en el que la fibra sólida es una fibra que contiene poli(metacrilato de metilo) (en adelante PMMA) y se coloca gas en el tubo interior es preferentemente superior o igual a $39\ ^\circ\text{C}$ y, más preferente, superior o igual a $42\ ^\circ\text{C}$. Por otra parte la temperatura del baño de solidificación es preferentemente inferior o igual a $50\ ^\circ\text{C}$ y más preferentemente inferior o igual a $46\ ^\circ\text{C}$.

A continuación, se pasa un proceso de eliminación por lavado del disolvente unido a la fibra sólida solidificada. Esto significa que el lavado de la fibra sólida no está limitado en particular; sin embargo, se utiliza preferentemente un método en el que se pasa la fibra sólida a través de un baño que tiene varias etapas en el que se utiliza preferentemente agua caliente (denominado baño de aclarado). Es suficiente que la temperatura del agua del baño de aclarado se determine de acuerdo con las propiedades del polímero que constituye la fibra. Por ejemplo, en el caso de una fibra que contiene PMMA, se emplea una temperatura del agua de 30 a 50 °C.

Asimismo, en cuanto a la fibra sólida, para retener el diámetro del poro después del baño de aclarado, se puede incluir un proceso en el que se añade un componente hidratante. El componente hidratante mencionado en el presente documento se refiere a un componente capaz de mantener el grado de humedad de la fibra sólida o un componente capaz de evitar la disminución del grado de humedad de la fibra sólida. Entre los ejemplos representativos de componente de humedad se incluyen glicerina y su solución acuosa.

Para aumentar la estabilidad dimensional de la fibra sólida, que tiene altas características de retracción, después del aclarado y la adición del componente hidratante, se puede pasar un proceso de un baño llenado con una solución acuosa calentada de un componente hidratante (denominado baño de tratamiento térmico). El baño de tratamiento térmico está cargado con una solución acuosa calentada del componente hidratante. La fibra sólida, gracias al paso a través de este baño de tratamiento térmico, recibe una operación térmica y se contrae, de manera que la fibra sólida pasa a ser menos fácilmente contraíble en los procesos posteriores y por tanto, se estabiliza la estructura de la fibra. Esta temperatura de tratamiento térmico varía dependiendo de la materia prima de la fibra; sin embargo, en el caso de una fibra que contiene PMMA, la temperatura de tratamiento térmico es preferentemente superior o igual a 75 °C y más preferente superior o igual a 82 °C. Asimismo, la temperatura de tratamiento térmico es preferentemente inferior o igual a 90 °C y se establecen como temperaturas más preferentes las inferiores o iguales a 86 °C.

A continuación, se indica un ejemplo de los medios para formar una columna de purificación utilizando la fibra sólida obtenida.

En primer lugar, se corta la fibra sólida en la longitud necesaria. Una vez que se ha formado un manojo con el número de fibras necesario, se coloca el manojo de fibras en la caja de plástico que forma la porción cilíndrica de la columna de purificación de sangre. A continuación, se cortan los dos extremos de las fibras sólidas con un cúter o similar, de manera que se puedan alojar las fibras sólidas dentro de la caja y se proporcionan filtros de malla en las aperturas de salida del flujo y entrada del flujo para el líquido tratado provisto en las superficies de extremo a los dos lados de la columna en los dos extremos de la columna que se ha cortado a un diámetro igual al del diámetro interior de los extremos, tal como se indica en la Fig. 1. Finalmente, se fijan los puertos de apertura de entrada y apertura de salida para el líquido tratado, que se denominan tapones para cabezal, para poder obtener una columna de purificación de sangre.

Asimismo, en el uso como dispositivos médicos o similares, preferentemente se utiliza después de su desinfección o esterilización. Entre los ejemplos de métodos de desinfección o esterilización, se incluyen diversos métodos de desinfección y esterilización, como por ejemplo esterilización a alta presión de vapor, esterilización de rayos gamma, esterilización con gas de óxido de etileno, desinfección con un agente, desinfección con rayos ultravioletas, etc., Entre estos métodos, la esterilización con rayos gamma, la esterilización a alta presión de vapor y la esterilización con gas de óxido de etileno tienen un menor efecto frente a la eficiencia de esterilización y los materiales y son preferentes.

En cuanto a la forma en la que se utiliza la columna de purificación de sangre de la invención es preferente, desde el punto de vista de la cantidad del procesamiento en un recorrido, la facilidad de operación, etc., una técnica en la que se incorpora la columna de purificación de sangre en un circuito extracorpóreo y se realiza la eliminación por adsorción en línea. En este caso, la columna de purificación de la invención puede utilizarse en solitario o se puede conectar también en serie a un riñón artificial o similar en el momento de la diálisis o similar y utilizarse de manera simultánea.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se mezclaron 31,7 partes en peso de sin-PMMA con un peso molecular medio ponderado 400.000, 31,7 partes en peso de sin-PMMA con un peso molecular medio ponderado 1.400.000, 16,7 partes en peso de iso-PMMA que tiene un peso molecular medio ponderado 500.000 y 20 partes en peso de copolímero PMMA con un peso molecular de 300 mil y que contiene 1,5 % en moles de sulfonato de para estireno sódico con 376 partes en peso de sulfóxido de dimetilo y se llevó a cabo la agitación a 110 °C durante 8 horas para preparar un líquido de materia de hilado. La viscosidad del líquido de materia de hilado obtenido a 110 °C fue de 1240 poises. Se descargó el líquido de materia de hilado obtenido al aire a una velocidad de 1,0 g/min desde una boquilla de hilera con una apertura de descarga circular de 0,3 mm de diámetro que se mantuvo a una temperatura de 93 °C y se condujo hacia un baño de solidificación tras un recorrido de 50 cm en el aire. Se estableció la temperatura del agua utilizada para el baño de

solidificación (temperatura del baño de solidificación) en 42 °C y se obtuvieron fibras sólidas. Después de aclarar las fibras sólidas individuales, se añadió glicerina en forma de una solución acuosa al 70 % en peso como agente hidratante. A continuación, se ajustó la temperatura de tratamiento térmico a 84 °C y se eliminó la glicerina extraña. A continuación, se enrolló la fibra espaciadora para llevar a cabo un enrollado a 42 m/m. Se midió el diámetro de fibra de la fibra sólida obtenida utilizando un proyector V-10A de Nikon Company. El resultado fue 121 µm.

Se formó un manojo con las fibras sólidas obtenidas utilizando un método conocido públicamente y se incluyeron las fibras sólidas en una caja cilíndrica las fibras que tenían un diámetro de fibra de 121 µm hecho de policarbonato con un diámetro interior de 38 mm y una longitud en sentido del eje de 133 mm de manera que el coeficiente de llenado fuera 57 %. A continuación, se fijaron filtros de malla hechos de polipropileno con un diámetro de apertura de 84 µm y una tasa de apertura de 36 % que había sido cortada a un diámetro comparable al diámetro interior de la caja, tal como se muestra en la Fig. 1 a las aperturas de flujo de entrada y flujo de salida para un líquido tratado en dos superficies del extremo de los dos lados de la columna. Por otra parte, se calcularon el diámetro equivalente y el grado de apertura de la apertura del filtro y el coeficiente de llenado de la columna a través de las técnicas descritas después de haber llevado a cabo la medición utilizando un proyector V-10A de Nikon Company.

Asimismo, se dispusieron tapones para cabezal con una apertura de entrada de flujo y una apertura de salida de flujo para el líquido tratado en los dos extremos de la columna. A continuación, se lavó el interior de la columna con agua pura y se selló cada uno de los puertos con un tapón. De esta manera, se creó una columna equipada con dos mallas en los dos lados. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 91 µm. Se estableció esta columna en un circuito para analizar la característica de eliminación del aire, tal como se muestra en la Fig. 2, de manera que el sentido longitudinal de la columna fuera perpendicular al suelo. Se midió la tasa de eliminación del aire atrapado en la columna a través de la malla siguiendo el siguiente procedimiento.

(1) se hizo circular agua pura a un caudal de 100 ml/s utilizando una bomba hasta que se eliminó completamente el aire del circuito. Se facilitó la retirada del aire, proporcionando un impacto en la columna, por ejemplo, golpeando la columna según la necesidad.

(2) Se detuvo la bomba y se separó la columna del circuito al mismo tiempo que se prestó atención para que no se mezclara el aire dentro y se colocaron las tapas sobre la apertura de flujo de entrada y la apertura de flujo de salida para el líquido tratado. Se midió el peso de la columna en este momento y se denominó A.

(3) Se retornó al circuito la columna después de medir el peso al circuito y se hizo circular agua pura a un caudal de 100 ml/s.

(4) Se inyectaron 10 ml de aire seco tomándose un tiempo de 5 segundos mediante el uso de una jeringuilla desde el sitio que estaba a 1 cm hacia una porción en sentido ascendente desde la apertura de la columna de flujo de entrada del líquido tratado.

(5) Inmediatamente, se hizo circular agua pura a un caudal de 100 ml/s durante 1 minuto. Durante este tiempo, el circuito estaba en un estado de reposo.

(6) Se detuvo la bomba y se separó la columna del circuito al mismo tiempo que se prestó atención para que el aire no se mezclara dentro y después se colocaron tapas sobre la apertura de flujo de entrada y la apertura de flujo de salida para el líquido tratado. Se midió el peso de la columna en este momento y se denominó B.

(7) Se calculó la tasa de eliminación de aire dentro de la columna a partir de la expresión que se muestra a continuación. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

$$\text{Tasa de eliminación de aire dentro de la columna (\%)} = (A - B)/A \times 100$$

Ejemplo 2

Se obtuvieron fibras sólidas según el mismo método que el del Ejemplo 1, a excepción de que la velocidad de descarga del líquido de materia de hilado se estableció en 1,9 g/min, de manera que el diámetro de la fibra fue 181 µm. Las fibras sólidas se incluyeron dentro de una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1 y se dispusieron filtros de malla y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y formas como las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 135 µm. Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3

Se obtuvieron fibras sólidas según el mismo método que el del Ejemplo 1, a excepción de que la velocidad de descarga del líquido de materia de hilado se estableció en 0,5 g/min, de manera que el diámetro de la fibra fue 56 µm. Las fibras sólidas se incluyeron dentro de una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1 y se dispusieron filtros de malla y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y formas como las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 42 µm. Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna

sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 4

Se obtuvieron fibras sólidas según el mismo método que el del Ejemplo 1 y se incluyeron dentro de una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1, Se dispusieron filtros de malla hechos de polipropileno y con un apertura diámetro equivalente de 124 μm y un grado de apertura de 31 % y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 91 μm . Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Asimismo, para evaluar el rendimiento de eliminación de proteína de la columna de purificación obtenida, se llevó a cabo una medición del aclaramiento para $\beta^2\text{-MG}$ (microglobulina) a través del método que se indica a continuación. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Método de medición para el aclaramiento de $\beta^2\text{-MG}$

Para llevar a cabo la evaluación de la columna de adsorción, se llevó a cabo el aclaramiento de $\beta^2\text{-MG}$. Se sabe que $\beta^2\text{-MG}$ es una proteína que causa amiloidosis relacionada con diálisis, que es una complicación de la diálisis a largo plazo. Se preparó una sangre bobina a la que se había añadido ácido etilendiaminotetraacético de manera que el hematocrito fue $30 \pm 3 \%$ y la cantidad de proteína total fue $6,5 \pm 0,5 \text{ g/dl}$. Se utilizó la sangre bobina al cabo de 5 días desde su recogida.

A continuación, se añadió $\beta^2\text{-MG}$ y se llevó a cabo la agitación para que la concentración de $\beta^2\text{-MG}$ fuera 1 mg/l. En cuanto a la sangre bovina, se separaron 2 l para la circulación y 1,5 l para la medición del aclaramiento.

Se estableció un circuito, tal como se muestran en la Fig. 5. En el circuito, se denominó una porción de apertura de entrada para tomar el líquido tratado Bi y una porción de apertura de salida del líquido que había pasado por la columna de purificación de sangre se denominó Bo. Se colocó Bi en un vaso de precipitados para retener 2 l de sangre bobina en circulación (37 °C) preparada tal como se ha descrito y se puso en marcha la bomba con un caudal de 200 ml/min. Después de descargar una cantidad de líquido de Bo durante 90 segundos, se introdujo inmediatamente Bo para circulación y se reanudó el estado de circulación. Después de realizar la circulación durante 1 hora, se detuvo la bomba.

A continuación, se puso Bi en la sangre bobina para medir el aclaramiento preparado tal como se ha descrito y se puso Bo en un vaso de precipitados para su eliminación. Se estableció un caudal de 200 ml/mn. Una vez transcurridos dos minutos tras haber arrancado la bomba, se recogió una muestra de 10 ml de la sangre bovina (37 °C) para la medición del aclaramiento y se denominó líquido Bi. Al cabo de 4 minutos y 30 segundos tras el comienzo, se recogió una muestra de 10 ml que fluyó hacia fuera desde Bo y se denominó líquido Bo. Se almacenaron estas muestras en un refrigerador a -20 °C o menos. A partir de las concentraciones de $\beta^2\text{-MG}$ en los líquidos, se calculó el aclaramiento utilizando la siguiente expresión I. Dado que los valores medidos pudieron variar a veces dependiendo del lote de sangre bovina, se utilizó el mismo lote de sangre bovina para todos los ejemplos y ejemplos comparativos.

$$C_o \text{ (ml/min)} = (C_{Bi} - C_{Bo}) \times Q_B / C_{Bi} \quad (I)$$

En la expresión, $C_o = \beta^2\text{-MG}$ aclaramiento, $C_{Bi} = \beta^2\text{-MG}$ concentración en líquido Bi, $C_{Bo} = \beta^2\text{-MG}$ concentración en líquido y $Q_B = B_i$ cantidad de flujo de bomba (ml/min).

Ejemplo 5

Se obtuvieron fibras sólidas según el mismo método que el del Ejemplo 1 y se incluyeron en una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1, Se dispusieron filtros de malla hechos de politereftalato de etileno y que tenían una apertura diámetro equivalente de 108 μm y un grado de apertura de 40 % y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 91 μm . Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Asimismo, se midió el aclaramiento de $\beta^2\text{-MG}$ sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 4. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo 6

Se obtuvieron fibras sólidas según el mismo método que el del Ejemplo 1, a excepción de que la velocidad de descarga del líquido de materia de hilado se estableció en 4,7 g/min, de manera que el diámetro de la fibra fue

260 μm . Las fibras sólidas se incluyeron dentro de una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. Sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 5, se dispusieron los filtros de malla hechos de polipropileno y que tenían apertura diámetro equivalente de 108 μm y un grado de apertura de 40 % y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 194 μm . Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Asimismo, se midió el aclaramiento de $\beta^2\text{-MG}$ sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 4. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo comparativo 1

Se obtuvieron fibras sólidas según el mismo método que el del Ejemplo 1, a excepción de que la velocidad de descarga del líquido de materia de hilado se estableció en 4,7 g/min, de manera que el diámetro de la fibra fue 260 μm . Las fibras sólidas se incluyeron dentro de una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. Las fibras sólidas se incluyeron dentro de una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1 y se dispusieron filtros de malla y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y formas como las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 194 μm . Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Por otra parte, se midió el aclaramiento de $\beta^2\text{-MG}$ sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 4. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Ejemplo de referencia 7

Se descargó un líquido de materia de hilado sustancialmente igual que el del Ejemplo 1 al aire a una velocidad de 2,5 g/min desde la boquilla de hilera con un doble tubo para obtener una fibra hueca con un diámetro exterior/diámetro interior de la porción de ranura anular = 2,1/1,95 mm ϕ que se mantuvo a una temperatura de 93 °C. En este punto, al mismo tiempo, se inyectó gas nitrógeno en una porción del tubo interior del tubo doble y se orientó hacia un baño de solidificación tras un recorrido de 50 cm en el aire. La temperatura del agua utilizada para el baño de solidificación (temperatura del baño de solidificación) se estableció en 42 °C y se obtuvieron membranas de fibra hueca. Después de aclarar las membranas de fibra hueca individuales, se añadió glicerina en forma de una solución acuosa al 70 % en peso como agente hidratante. A continuación, se estableció la temperatura del baño de tratamiento térmico en 84 °C y se eliminó la glicerina extraña. A continuación, se enrolló la fibra espaciadora para realizar el enrollado a 60 m/min. Se midió el diámetro de fibra de la fibra hueca obtenida utilizando un proyector V-10A de Nikon Company. Como resultado, el diámetro interior fue 200 μm y el diámetro exterior de la fibra fue 260 μm . Se incluyeron las fibras en una caja con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1, sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. Sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 6, se dispusieron filtros de malla hechos de polipropileno y con una apertura diámetro equivalente de 108 μm y un grado de apertura de 40 % y tapones para cabezal con las mismas dimensiones y forma que las del Ejemplo 1 en las superficies del extremo de los dos lados de la caja sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo 1. El diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos del adsorbente de esta columna fue 195 μm . Se sometió esta columna a la medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo de referencia 1

Se fijó a la superficie del extremo del lado de flujo de salida del líquido tratado de una caja cilíndrica con un diámetro interior de 46 mm y una longitud en el sentido del eje de 1100 mm, un filtro de malla hecho de polipropileno y con un diámetro equivalente de apertura de 326 mm y un grado de apertura de 51 % cortado en una forma cilíndrica siendo su diámetro igual al diámetro interior de la apertura del flujo de salida para el líquido tratado, tal como se muestra en la Fig. 2. Asimismo, se dispusieron tapones para cabezal con una apertura de flujo de entrada y una apertura de flujo de salida para el líquido tratado en los dos extremos. De este modo, se creó una columna equipada con malla de un lado. Por otra parte, no se incluyó adsorbente. Se sometió a medición de la tasa de eliminación del aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Ejemplo de referencia 2

Se creó una columna equipada con malla de un lado sustancialmente de la misma manera que la del ejemplo de Referencia 1, con la excepción de que se fijó a la superficie del extremo del lado del flujo de salida del líquido tratado de una caja con las mismas dimensiones y la forma que la del ejemplo de referencia 1, un filtro de malla hecho de politetrafluoroetileno con un diámetro equivalente de apertura de 274 mm, un grado de apertura de 45 % y un espesor de 25 mm cortado en una forma cilíndrica siendo igual su diámetro al diámetro interior de la apertura de flujo

hacia fuera del líquido tratado. Se sometió esta columna equipada con malla de un lado a medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

5 Ejemplo de referencia 3

10 Se creó una columna equipada con malla de un lado sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo de referencia 1, con la excepción de que se fijó a la superficie del extremo del lado de flujo de salida del líquido tratado de la caja con las mismas dimensiones y forma que la del Ejemplo de referencia 1, un filtro de malla hecho de nilón 66 y que tenía una apertura de diámetro equivalente de 274 μm , un grado de apertura de 37 % y un espesor de 291 μm cortado en una forma cilíndrica siendo su diámetro igual al diámetro interior de la apertura de flujo de salida para el líquido tratado. Se sometió a medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna esta columna equipada con malla en un lado sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1, Los resultados se muestran en la Tabla 2.

15 Ejemplo de referencia 4

20 Se creó una columna equipado con malla de un lado sustancialmente de la misma manera que la del Ejemplo de referencia 1, con la excepción de que se fijó a la superficie del extremo del lateral del flujo de salida del líquido tratado de una caja con las mismas dimensiones y la forma que las del Ejemplo de Referencia 1, un filtro de malla hecho de politereftalato de etileno y con un diámetro equivalente de apertura de 308 μm , un grado de apertura de 42 % y un espesor de 280 mm cortado en una forma cilíndrica siendo igual su diámetro al diámetro interior de la apertura del flujo de salida del líquido tratado. Se sometió a medición de la tasa de eliminación de aire dentro de la columna esta columna equipada con malla de un lado sustancialmente con el mismo procedimiento que el del Ejemplo 1, Los resultados se muestran en la Tabla 2.

25

[Tabla 1]

	Caja cilíndrica		Adsorbente				Malla			Proporción entre el diámetro equivalente de la apertura y el diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos de adsorbente dentro de la columna (%)	Tasa de eliminación de aire en la columna (%)
	Diámetro interno	Longitud en sentido axial	Configuración	Diámetro de fibra	Coefficiente de llenado	Diámetro equivalente de círculo promedio de los espacios vacíos de adsorbente (De)	Tasa de apertura	Diámetro equivalente de apertura	Material		
	mm	mm		µm	(%)	µm	%	µm			
Ejemplo 1	38	133	Fibra sólida	121	57	91	36	84	Polipropileno	92	89
Ejemplo 2	38	133	Fibra sólida	181	57	135	36	84	Polipropileno	62	83
Ejemplo 3	38	133	Fibra sólida	56	57	42	36	84	Polipropileno	198	100
Ejemplo 4	38	133	Fibra sólida	121	57	91	31	124	Polipropileno	137	100
Ejemplo 5	38	133	Fibra sólida	121	57	91	40	108	Polipropileno	119	72
Ejemplo 6	38	133	Fibra sólida	260	57	194	40	108	Polipropileno	56	76
Ejemplo de Referencia 7	38	133	Fibra sólida	260 (diámetro interno 200)	57	195	40	108	Polipropileno	55	79
Ejemplo de referencia 1	38	133	Fibra sólida	260	57	194	36	84	Polipropileno	43	59

[Tabla 2]

	Caja cilíndrica		Malla				Tasa de eliminación de aire dentro de la columna %
	Diámetro interno mm	Longitud en sentido axial mm	Tasa de apertura %	Diámetro equivalente de apertura μm	Material	Ángulo de contacto $^{\circ}$	
Ejemplo de Referencia 1	46	100	43	326	Polipropileno	90	100
Ejemplo de Referencia 2	46	100	45	274	Politetrafluoro-etileno	108	100
Ejemplo de Referencia 3	46	100	37	291	Nilón 66	74	91
Ejemplo de referencia 4	46	100	42	308	Politereftalato de etileno	65	67

[Tabla 3]

	Adsorción de proteína/rendimiento de eliminación
	Aclaramiento de β^2 -microglobulina
	ml/min
Ejemplo 4	52
Ejemplo 5	50
Ejemplo 6	27
Ejemplo comparativo 1	24

5 Se puede deducir de los resultados de la Tabla 1, que la proporción entre el diámetro equivalente de la apertura y el diámetro equivalente del círculo promedio en los espacios vacíos del adsorbente dentro de la columna es superior o igual a un 45 %, la tasa de eliminación del aire de la columna alcanza un valor alto, pero si la proporción es inferior a 45 %, la tasa de eliminación de aire dentro de la columna presenta un valor de tan solo 59 %. Esto se considera porque en el caso en el que el diámetro equivalente de la apertura del filtro es pequeño en comparación con el diámetro equivalente del círculo promedio de los espacios vacíos de adsorbente dentro de la columna, la apertura del filtro es notablemente pequeña en relación con el área transversal del aire que pasa por la columna y por lo tanto, el aire se queda atrapado fácilmente en el filtro. Por otra parte, se indica que en comparación con una malla hecha de politereftalato de metileno, una malla hecha de polipropileno alcanza una tasa de eliminación del aire en cierto modo mayor.

15 Se puede deducir de los resultados de la Tabla 2 que cuando las mallas son sustancialmente parecidas o idénticas en el grado de apertura y el diámetro equivalente de apertura, la tasa de eliminación del aire dentro de la columna presenta un valor más alto cuando el ángulo de contacto es más alto. Esto se considera porque el aumento del ángulo de contacto disminuye la tensión de la interfaz entre el estado sólido y el aire.

20 Se puede deducir de la Tabla 3, en relación con las columnas iguales o idénticas en el diámetro de la fibra del adsorbente y el coeficiente de llenado, la relación entre la tasa de eliminación de aire dentro de la columna y el aclaramiento de β^2 -MG fue que cuando la tasa de eliminación de aire dentro de la columna fue inferior, el aclaramiento de β^2 -MG tendió a disminuir, es decir, el rendimiento de adsorción de la proteína tendió a disminuir. Por otra parte, en conjunto con los resultados de la Tabla 3, los diámetros de fibra de los adsorbentes de las columnas de acuerdo con el Ejemplo 4 y el Ejemplo 5 son 121 μm . Por otra parte, los diámetros de la fibra de los adsorbentes de las columnas de acuerdo con el Ejemplo 6 y el Ejemplo comparativo 1 es 260 μm . Dado que en una cualquiera de las columnas, el coeficiente de llenado del adsorbente es 57 % las columnas en las que el diámetro de fibra es 121 μm y las columnas en las que el diámetro de fibra es 260 μm produjeron diferencias en el rendimiento de adsorción de proteína debido a las variaciones en el área superficial del adsorbente por columna.

30 Explicación de los numerales

- 1: tapón de cabezal
- 2: apertura de flujo de salida de líquido tratado
- 3: apertura de flujo de entrada de líquido tratado
- 35 4: filtro de lateral de apertura de salida
- 5: filtro de lateral de apertura de entrada
- 6: caja
- 7: adsorbente
- 8: columna de purificación de sangre

9: jeringuilla para inyección de aire

10: bomba

11: vaso de precipitados

12: agua pura

5 13: columna equipada con malla de un lado

14: baño (37 °C)

15: vaso de precipitados para eliminación

16: plasma sanguíneo para circulación

10 17: plasma sanguíneo para medición de aclaramiento

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una columna de purificación de sangre (8) que tiene un adsorbente (7) y una caja (6) cuyos dos extremos son extremos abiertos, en donde un adsorbente (7) está alojado dentro de la caja (6) y en donde uno de los dos extremos es una porción de extremo del lado de flujo de entrada de sangre (3) y otro es una porción de extremo del lado de flujo de salida de sangre (2) y en donde un filtro (4, 5) está dispuesto en la porción del extremo del lado de flujo de entrada de la sangre y/o en la porción de extremo del lado de flujo de salida de sangre de la caja, **caracterizada por que:**
- 10 (1) el filtro (4, 5) tiene un grado de apertura superior o igual al 21 % e inferior o igual al 66 %;
 (2) el filtro (4, 5) tiene un diámetro equivalente de una apertura superior o igual a 10 µm e inferior o igual a 400 µm;
 (3) una relación del diámetro equivalente de la apertura del filtro (4, 5) y un diámetro equivalente del círculo promedio de espacios vacíos del adsorbente es superior o igual al 45 %;
- 15 (4) el adsorbente (7) es una fibra sólida; y
 (5) el adsorbente (7) está dispuesto paralelo a una columna (8) en sentido longitudinal.
- 20 2. La columna de purificación de sangre de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el filtro (4, 5) contiene al menos un tipo de materia prima seleccionada entre una resina a base de poliolefina, una resina a base de poliamida y una resina a base de flúor.
- 25 3. La columna de purificación de sangre de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde cuando, en lo que respecta al filtro (4, 5), un área superficial de una porción que está abierta en un sentido perpendicular en relación con el sentido longitudinal de la columna se denomina B1 y un área superficial total de una porción que está abierta en sentido paralelo en relación con el sentido longitudinal de la columna se denomina B2, se satisface la siguiente relación: $B1/B2 \geq 1$.
- 30 4. La columna de purificación de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** una forma del filtro (4, 5) está en estado de malla.
- 35 5. La columna de purificación de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** un coeficiente de llenado del adsorbente (7) en un espacio de alojamiento de la columna (8) es superior o igual al 30 % e inferior al 70 %.
- 40 6. La columna de purificación de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por que** un diámetro de la fibra de la fibra sólida es superior o igual a 10 µm e inferior o igual a 1000 µm.
7. La columna de purificación de sangre de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por que** la columna de purificación de sangre es para un uso en el que la columna de purificación de sangre se conecta en serie a un riñón artificial.

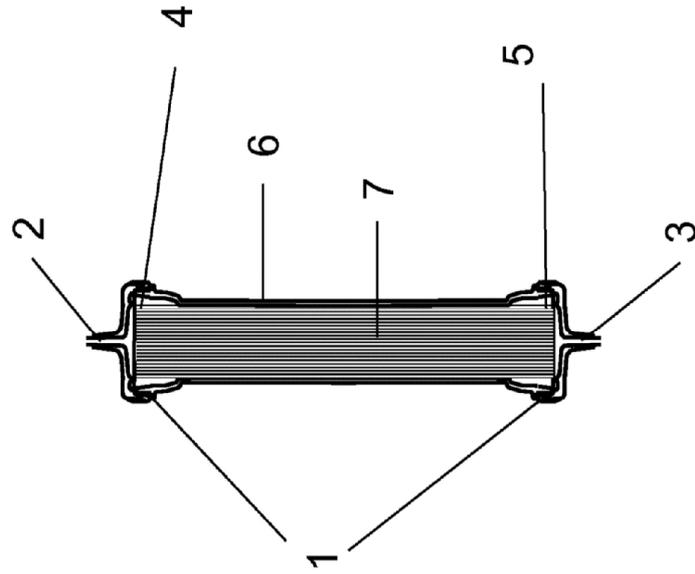


Figura 1

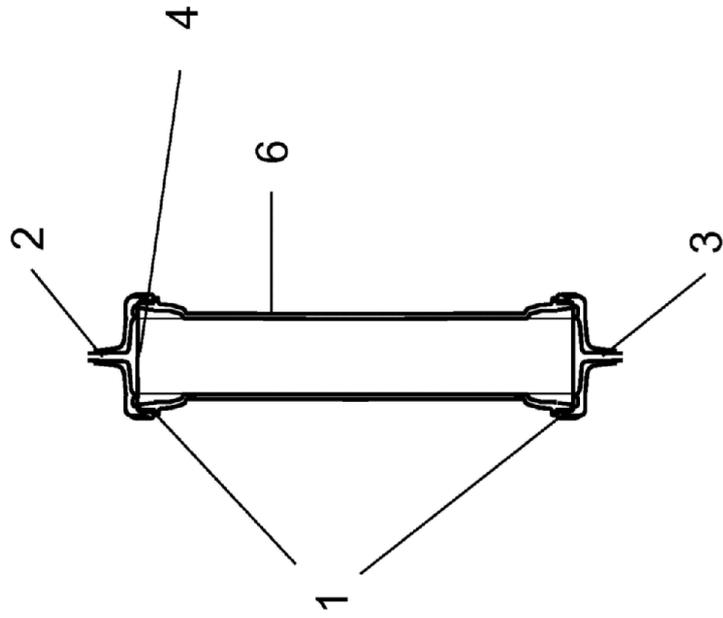


Figura 2

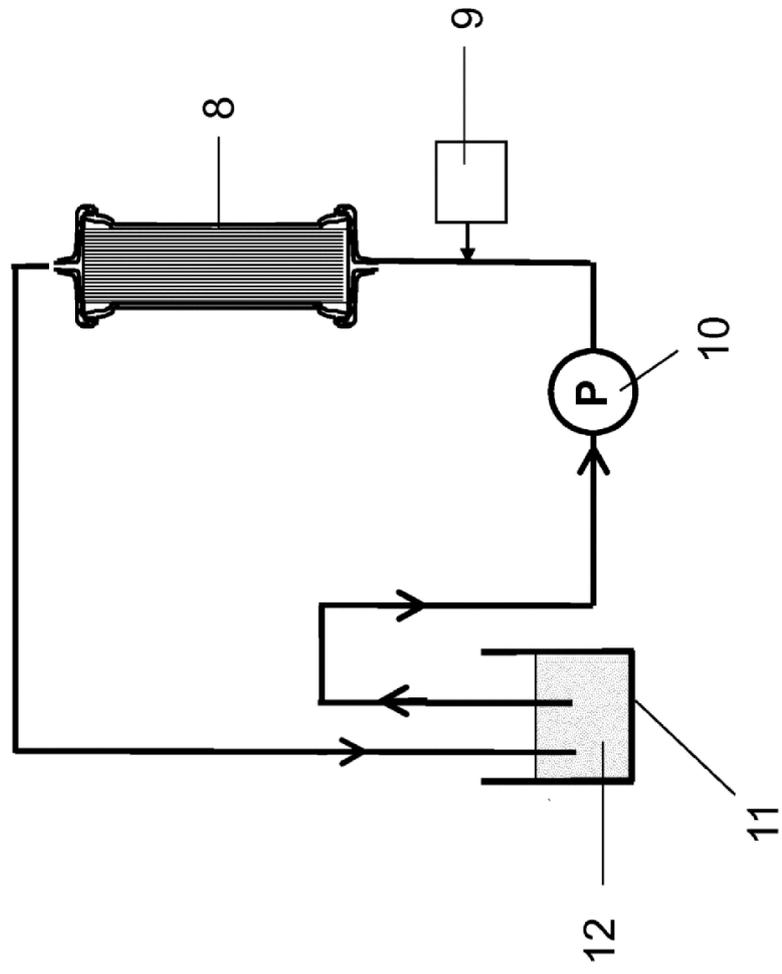


Figura 3

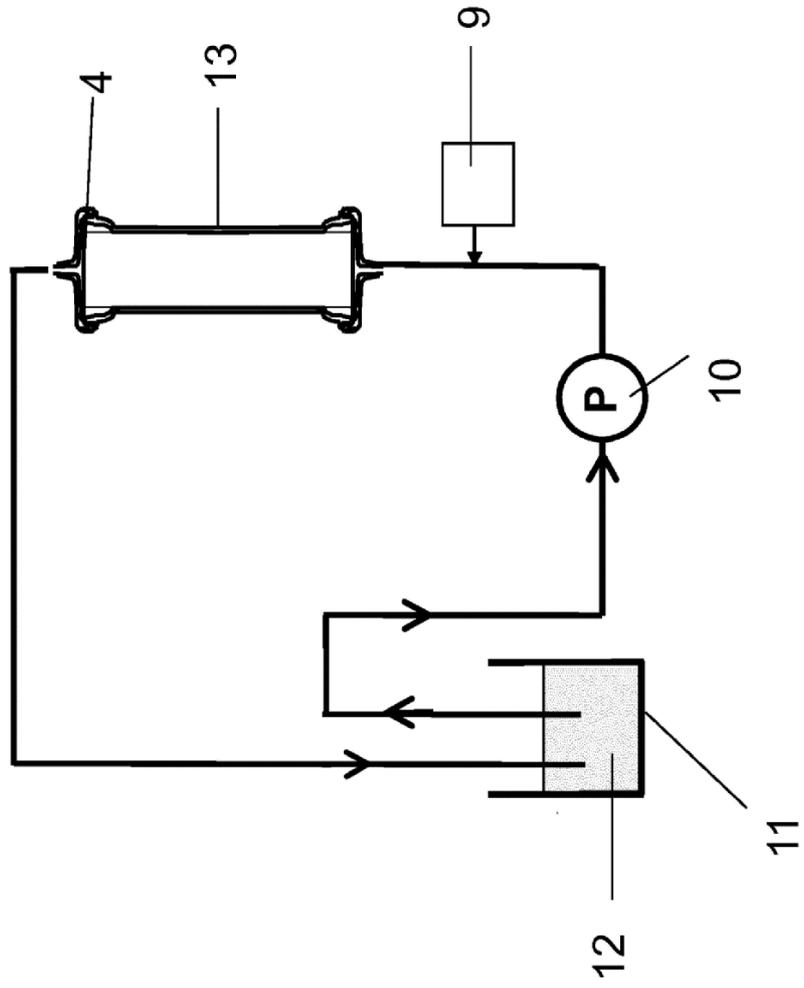


Figura 4

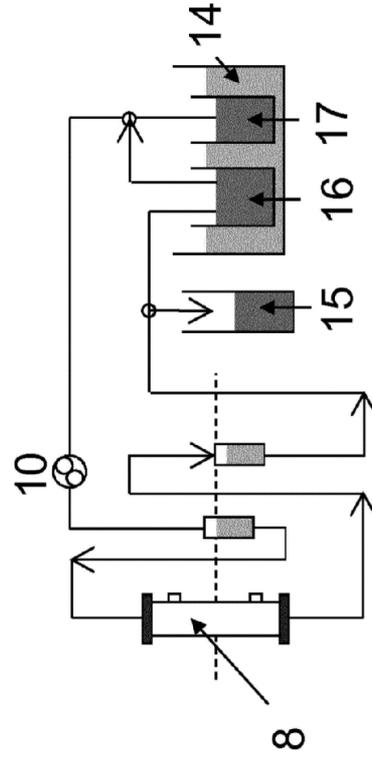


Figura 5