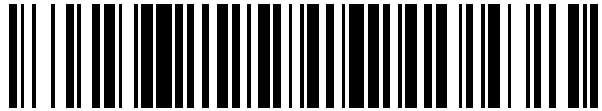


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 153**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/30</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01)
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 39/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2015 PCT/US2015/026373**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15161200**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015 E 15780385 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3151862**

54 Título: **Composiciones de destoxificación terapéutica y métodos para la preparación y utilización de las mismas**

30 Prioridad:

**17.04.2014 US 201461981061 P**

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

**14.10.2019**

73 Titular/es:

**IMMUTRIX THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
810 Quincy Street  
Rapid City, South Dakota 57701, US**

72 Inventor/es:

**RAE, CAROL A.;  
SIMONI, JAN y  
MOELLER, JOHN F.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 727 153 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

### Composiciones de destoxificación terapéutica y métodos para la preparación y utilización de las mismas

#### 5 Campo técnico

En la presente memoria se describen composiciones, sistemas y métodos para el tratamiento de sujetos que padecen una afección médica. Más específicamente, en la presente memoria se describen las metodologías para la eliminación extracorpórea de mediadores de enfermedades, venenos y fármacos de dichos sujetos.

#### Antecedentes

15 Muchas enfermedades aún carecen de curas. Las razones principales aún son etiologías todavía no bien establecidas y/o intervenciones quirúrgicas y/o tratamientos farmacológicos totalmente efectivos. La falta de un tratamiento adecuado puede dar como resultado la progresión de enfermedades a estados crónicos y eventualmente co-mórbidos. Por lo tanto, existe una necesidad continua de composiciones y metodologías para el tratamiento de enfermedades.

20 El documento US2004/228829 se refiere a un dispositivo para eliminar toxinas de la sangre de pacientes con insuficiencia hepática aguda, insuficiencia hepática aguda sobre crónica y sepsis. El dispositivo de eliminación de toxinas comprende carbón activado y al menos una resina no iónica para uso en un circuito extracorpóreo que minimiza el agotamiento de proteínas y electrolitos del plasma tratado.

#### 25 Compendio

30 En la presente memoria se describe una composición de tres componentes para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio aniónico y el tercer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico.

35 En la presente memoria también se describe una composición de tres componentes para uso en el tratamiento de una afección de Clase A en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio aniónico a una razón de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3 y el tercer componente comprende la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3.

45 En la presente memoria también se describe una composición que comprende 80 por ciento en peso de una primera partícula de carbono sintético y 20 por ciento en peso de una segunda partícula de carbono sintético para su uso en el tratamiento de una sobredosis de un fármaco o veneno en el que la primera partícula de carbono sintético tiene un tamaño de poro de 125  $\mu\text{m}$  y la segunda partícula de carbono sintético tiene un tamaño de poro de 250  $\mu\text{m}$ .

50 En la presente memoria también se describe un método para destoxificar plasma obtenido de un sujeto que tiene una afección de Clase A que comprende (i) poner en contacto el plasma con una composición que comprende un carbono sintético bimodal; una resina aniónica y una resina catiónica.

#### Breve descripción de los dibujos

55 Para una comprensión más completa de la presente descripción y sus ventajas, se hace referencia ahora a la siguiente breve descripción, tomada en relación con los dibujos adjuntos y la descripción detallada, en donde números de referencia similares representan partes similares.

La Figura 1 representa realizaciones de dispositivos de la presente descripción.

La Figura 2 representa realizaciones de un sistema informático adecuado para su uso en la presente descripción.

60 La Figura 3 representa los efectos del carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP), la resina de intercambio aniónico (AER) o las resinas de intercambio catiónico (CER) y la combinación de SCP/AER/CER sobre los aclaramientos plasmáticos de gammaglobulinas.

La Figura 4 representa el efecto del carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP), la resina de intercambio aniónico (AER) y la resina de intercambio catiónico (CER) sobre los aclaramientos plasmáticos de

las moléculas indicadas.

Las Figuras 5-10 representan la cantidad de mediador indicado presente en función del tiempo para las muestras del Ejemplo 2.

5 Las Figuras 11 y 12 representan la cantidad de mediador indicado presente en función del tiempo para las muestras del Ejemplo 3.

La Figura 13 muestra el resultado de los aclaramientos de bilirrubina para las muestras del Ejemplo 4.

Las Figuras 14-17 representan la cantidad de fármaco indicado presente en función del tiempo para las muestras del Ejemplo 5.

## 10 Descripción detallada

En la presente memoria se describen metodologías y composiciones útiles para el tratamiento de sujetos que padecen una enfermedad, trastorno o disfunción. Los ejemplos de tales enfermedades, trastornos o disfunciones incluyen, sin limitación, trastornos autoinmunitarios, metabólicos, inflamatorios, degenerativos y neoplásicos, así como envenenamientos y sobredosis de fármacos. En la presente memoria también se describen aparatos útiles en el tratamiento de sujetos que padecen estas afecciones. De aquí en adelante, a menos que se especifique lo contrario, la colección de enfermedades, trastornos o disfunciones que pueden tratarse utilizando las composiciones descritas en la presente memoria se denominan colectivamente "afecciones médicas". El término "sujeto", como se emplea en la presente memoria, comprende todos y cada uno de los organismos e incluye el término "paciente". Un sujeto que debe ser tratado de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria puede ser uno que haya sido diagnosticado por un profesional médico que padece una afección médica. El diagnóstico puede ser realizado por cualquier medio adecuado. Un experto en la técnica entenderá que un sujeto que se debe tratar de acuerdo con la presente descripción puede haber sido sometido a pruebas convencionales para diagnosticar las afecciones médicas. Como saben los expertos en la técnica, las características clínicas de las afecciones médicas del tipo descrito en la presente memoria varían de acuerdo con los mecanismos patológicos.

En la presente memoria, "tratar" se refiere a la utilización de las metodologías y composiciones descritas con fines terapéuticos. El tratamiento terapéutico se puede administrar, por ejemplo, a un sujeto que padece la afección médica para mejorar o estabilizar la afección del sujeto. Por lo tanto, en las reivindicaciones y realizaciones descritas en la presente memoria, tratar se refiere a un sujeto que se somete con fines terapéuticos a las metodologías descritas en la presente memoria.

En algunos casos, en comparación con un control equivalente no tratado, el tratamiento puede mejorar la afección médica o un síntoma de la misma. Como se emplea en la presente memoria, la mejora de la afección médica o los síntomas del mismo al someterse a las metodologías descritas en la presente memoria se refiere a cualquier disminución, ya sea duradera o transitoria, que se pueda atribuir o asociar a las metodologías descritas en la presente memoria. La confirmación del tratamiento puede evaluarse detectando una mejoría o ausencia de síntomas, o por la incapacidad de detectar la presencia de la afección médica en el sujeto tratado.

En una realización, un método de la presente descripción comprende (i) poner en contacto el fluido corporal de un sujeto con un aparato para la eliminación de uno o más componentes presentes en el fluido corporal para producir un fluido corporal descontaminado; y devolver al menos una parte del fluido corporal descontaminado a un sujeto. En otra realización, un método de la presente descripción comprende (i) poner en contacto el plasma de un sujeto con un aparato para eliminar uno o más componentes presentes en el plasma para producir un plasma descontaminado; y devolver al menos una parte del plasma descontaminado a un sujeto. En una realización, el plasma contiene componentes celulares de la sangre. Alternativamente, el plasma no contiene componentes celulares de la sangre. Como se emplea en la presente memoria, el término "fluido corporal" incluye sin limitación entre otros plasma sin componentes celulares sanguíneos, plasma con componentes celulares sanguíneos (es decir, sangre completa) y líquido cefalorraquídeo. En la presente memoria, el término "componentes celulares de la sangre" se refiere a componentes tales como los glóbulos rojos (eritrocitos), las plaquetas (trombocitos) y cinco tipos de glóbulos blancos (leucocitos). En una realización, se elimina del sujeto al menos una porción del fluido corporal. En una realización, el fluido corporal comprende sangre completa o plasma.

En una realización alternativa, un método de la presente descripción comprende poner en contacto al menos una parte del fluido corporal de un sujeto que padece una afección médica, con un aparato del tipo descrito en la presente memoria. El método puede comprender adicionalmente recuperar al menos una parte del fluido corporal del sujeto para obtener un fluido corporal descontaminado. El método puede comprender adicionalmente administrar al sujeto al menos una parte del fluido corporal descontaminado para tratar la afección médica.

En una realización alternativa, un método de la presente descripción comprende la identificación de un sujeto que padece una afección médica. El método puede comprender adicionalmente realizar una limpieza extracorpórea de al menos una parte del fluido corporal del sujeto utilizando los aparatos y composiciones descritos en la presente memoria para generar un fluido corporal descontaminado. El método puede comprender adicionalmente administrar al sujeto al menos una parte del fluido corporal descontaminado.

En una realización, cualquiera de los métodos de la presente descripción comprende obtener una muestra de sangre de un sujeto al que le fue diagnosticada una afección médica.

5 En una realización, una muestra de un fluido corporal (por ejemplo, sangre) se obtiene de un sujeto que está en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo. El sujeto puede sufrir de una afección médica. Una realización de aparatos adecuados para su uso en la presente descripción se representa en la Figura 1. En una realización, el aparato 300 comprende una entrada 305 en comunicación de fluido con una bomba 360 que regula el acceso y la comunicación de fluido con el conducto 315. El aparato 300 puede ser conectado a un sujeto mediante el establecimiento de un medio de flujo sanguíneo desde el sujeto hasta la entrada 305. Se puede utilizar un acceso arterial del sujeto 355 para establecer un medio de flujo sanguíneo desde el sujeto hasta la entrada 305. Como medida de seguridad, el aparato 300 en una realización incluye una pluralidad de electrodos (no mostrados), tal como de dos a cuatro electrodos, que proporciona un sensor de desconexión de acceso, que está integrado en la mitad de la línea arterial 305 y en la línea venosa 392 para detectar la desconexión de acceso del sujeto del aparato 300. Una realización alternativa para la detección de desconexiones accidentales de agujas es el uso de un manto conductor debajo del acceso del sujeto. En tales realizaciones, la presencia de sangre cambia la conductividad del manto y activa una alarma y detiene las bombas.

Con referencia a la Figura 1, una metodología del tipo descrito en la presente memoria comprende establecer una comunicación de fluido entre el flujo sanguíneo de un sujeto al que se accede en una situación aguda a través de una vena yugular, subclavia o femoral con catéter de doble lumen del sujeto 355 y la entrada 305 del aparato. 300. Otras opciones son los accesos vasculares crónicos utilizados en la hemodiálisis creados por un procedimiento quirúrgico anterior: (i) fistulas arteriovenosas nativas (FAV nativas), (ii) derivaciones arteriovenosas que utilizan material de injerto (injerto AV) y (iii) catéteres tunelizados de doble luz. La bomba 360 regula el flujo de la sangre del sujeto al resto del aparato 300 a través del conducto 315. El conducto 315 puede ser un tubo o línea de flujo que comprende material adecuado para su uso en las metodologías descritas en la presente memoria. En una realización, se permite que la sangre del sujeto fluya a través del conducto 315 hasta que alcance la válvula 380 que, en la posición de apertura, permite que el flujo de sangre ingrese a la columna A 310 en una dirección de flujo concreta 390. La sangre puede ser bombeada a través de la columna A 310 y salir de la columna por una salida regulada por una válvula 385. La sangre que sale de la columna A 310 a través de la salida regulada por la válvula 385 puede entrar en el conducto 395 donde se bombea al puerto de entrada 340 cuyo acceso está regulado por la válvula 345. Cuando la válvula 345 está en la posición de apertura, la sangre puede ser bombeada desde el puerto de entrada 340 a la columna B 350 donde se mueve en la dirección de flujo G 342 a través de la columna B 350 al puerto de salida 348 que está regulado por la válvula 352. Cuando la válvula 352 está en la posición de apertura, la sangre puede fluir desde la columna B 350 al conducto 315. En una realización, se permite que la sangre del sujeto fluya a través del conducto 315 hasta que alcance el puerto de entrada 360, que está regulado por la válvula 362, que cuando está en la posición de apertura permite que el flujo de sangre ingrese en la columna C 370 en una dirección de flujo concreta H 375. La sangre puede salir de la columna C 370 a través del puerto de salida 378 que está regulado por la válvula 376 que, cuando está en la posición de apertura, permite que la sangre fluya hacia el conducto 395 y de regreso a la vena yugular, subclavia o femoral, o los accesos vasculares que se crean por un procedimiento quirúrgico anterior: (i) fistulas arteriovenosas nativas (FAV nativas), (ii) derivaciones arteriovenosas que utilizan material de injerto (injerto AV), y (iii) catéteres tunelizados de doble luz, del sujeto 392.

En una realización, la velocidad de flujo de un fluido corporal (p. ej., plasma, sangre total) a través del aparato 300 se puede regular para proporcionar algún objetivo de usuario y/o procedimiento. Por ejemplo, la velocidad del flujo sanguíneo a través del aparato 300 puede variar de aproximadamente 1 mL/min a aproximadamente 300 mL/min, alternativamente de aproximadamente 25 mL/min a aproximadamente 300 mL/min, alternativamente de aproximadamente 25 mL/min a aproximadamente 150 mL/min, o alternativamente de aproximadamente 150 mL/min a aproximadamente 300 mL/min. En una realización, el tratamiento de un sujeto que padece una afección médica puede requerir que el sujeto esté en comunicación de fluido con el aparato 300 durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas, alternativamente entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 12 horas, o alternativamente de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas. En una realización, el sujeto está en comunicación de fluido con el aparato 300 durante un período de tiempo suficiente para permitir que de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 veces el volumen total de sangre del sujeto circule a través del aparato 300. Alternativamente, se permite que circule de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces el volumen total de sangre del sujeto a través del aparato. En otra realización más, el volumen de sangre que circula a través del aparato (p. ej., el aparato 300) puede variar de aproximadamente 5 litros a aproximadamente 72 litros, alternativamente, de aproximadamente 10 litros a aproximadamente 60 litros, o alternativamente de aproximadamente 36 litros a aproximadamente 54 litros y puede ocurrir en un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas o, alternativamente, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas. En algunas realizaciones, el sujeto que padece un trastorno autoinmunitario, metabólico, inflamatorio, degenerativo o neoplásico, así como un envenenamiento o una sobredosis de fármacos, puede someterse a tratamientos en los que un sujeto se encuentra en comunicación de fluido con el aparato una pluralidad de veces, según se considere suficiente para abordar la afección médica concreta del sujeto.

Se debe entender que la Figura 1 presenta una realización de un aparato adecuado para su uso en la presente descripción. La presente descripción contempla modificaciones de rutina adicionales al aparato. Por ejemplo, el aparato puede contener menos de las 3 columnas o las columnas pueden estar dispuestas en posiciones distintas a las perpendiculares a los conductos 315 y 395. En una realización, el aparato 300 puede estar asociado con un sistema informático. La Figura 2 ilustra un sistema informático 780 adecuado para implementar una o más realizaciones descritas en la presente memoria. El sistema informático 780 incluye un procesador 782 (que puede denominarse unidad central de procesamiento o CPU) que está en comunicación con dispositivos de memoria que incluyen almacenamiento secundario 784, memoria de solo lectura (ROM) 786, memoria de acceso aleatorio (RAM) 788, dispositivos de entrada/salida (I/O) 790 y dispositivos de conectividad de red 792. El procesador 782 puede implementarse como uno o más chips de CPU.

Se entiende que al programar y/o cargar instrucciones ejecutables en el sistema informático 780, al menos una de la CPU 782, la RAM 788 y la ROM 786 se cambian, transformando el sistema informático 780 en parte en una máquina o aparato en particular. Teniendo la funcionalidad novedosa enseñada por la presente descripción. Es fundamental para las técnicas de ingeniería eléctrica y la ingeniería de soporte lógico que la funcionalidad que se puede implementar al cargar el soporte lógico ejecutable en una computadora se pueda convertir en una implementación del soporte físico mediante reglas de diseño bien conocidas. Las decisiones entre la implementación de un concepto en soporte lógico frente a soporte físico generalmente dependen de consideraciones sobre la estabilidad del diseño y la cantidad de unidades que se producirán en lugar de cualquier problema implicado en la traducción del dominio del soporte lógico al dominio del soporte físico. En general, se puede preferir implementar un diseño que todavía está sujeto a cambios frecuentes en un soporte lógico, ya que rehacer una implementación de soporte físico es más costoso que rehacer un diseño de soporte lógico. En general, se puede preferir implementar un diseño que sea estable que se producirá en gran volumen en soporte físico, por ejemplo, en un circuito integrado de aplicación específica (ASIC), ya que para grandes ejecuciones la implementación del soporte físico puede ser menos costosa que la implementación de soporte lógico. A menudo, un diseño se puede desarrollar y probar en forma de soporte lógico y a continuación transformarse, mediante reglas de diseño bien conocidas, en una implementación de soporte físico equivalente en un circuito integrado específico de la aplicación que integra las instrucciones del soporte lógico. De la misma manera que una máquina controlada por un nuevo ASIC es una máquina o aparato en particular, de igual manera una computadora que ha sido programada y/o cargada con instrucciones ejecutables puede verse como una máquina o aparato en particular.

El almacenamiento secundario 784 está compuesto típicamente de una o más unidades de disco o unidades de cinta y se utiliza para el almacenamiento no volátil de datos y como un dispositivo de almacenamiento de datos en exceso si la RAM 788 no es lo suficientemente grande como para contener todos los datos de trabajo. El almacenamiento secundario 784 se puede utilizar para almacenar programas que se cargan en la RAM 788 cuando se seleccionan tales programas para su ejecución. La ROM 786 se utiliza para almacenar instrucciones y quizás datos que se leen durante la ejecución del programa. La ROM 786 es un dispositivo de memoria no volátil que generalmente tiene una pequeña capacidad de memoria en relación con la mayor capacidad de memoria del almacenamiento secundario 784. La RAM 788 se utiliza para almacenar datos volátiles y quizás para almacenar instrucciones. El acceso tanto a la ROM 786 como a la RAM 788 es generalmente más rápido que al almacenamiento secundario 784. El almacenamiento secundario 784, la RAM 788 y/o la ROM 786 pueden denominarse en algunos contextos como medios de almacenamiento legibles por ordenador y/o medios legibles por ordenador no transitorios.

Los dispositivos de I/O 790 pueden incluir impresoras, monitores de video, pantallas de cristal líquido (LCD), pantallas táctiles, teclados convencionales, teclados numéricos, interruptores, diales, ratones, esferas de desplazamiento, reconocedores de voz, lectores de tarjetas, lectores de cinta de papel u otros dispositivos de entrada conocidos.

Los dispositivos de conectividad de red 792 pueden adoptar la forma de módems, bancos de módems, tarjetas Ethernet, tarjetas de interfaz de bus serie universal (USB), interfaces en serie, tarjetas Token Ring, tarjetas de interfaz de datos de fibra distribuida (FDDI), tarjetas red de área local inalámbrica (WLAN), tarjetas de transceptor de radio tales como acceso múltiple por división de código (CDMA), sistema global para comunicaciones móviles (GSM), evolución a largo plazo (LTE), interoperabilidad mundial para acceso de microondas (WiMAX) y/u otras tarjetas transceptoras de radio de protocolo de interfaz aérea, y otros dispositivos de red conocidos. Estos dispositivos de conectividad de red 792 pueden permitir que el procesador 782 se comunique con Internet o una o más intranets. Con una conexión de red de este tipo, se contempla que el procesador 782 pueda recibir información de la red, o pueda proporcionar información de salida a la red en el curso de la realización de las etapas del método descrito anteriormente. Tal información, que a menudo se representa como una secuencia de instrucciones que deben ejecutarse utilizando el procesador 782, puede recibirse y enviarse a la red, por ejemplo, en forma de una señal de datos de ordenador incorporada en una onda portadora.

Tal información, que puede incluir datos o instrucciones para ejecutarse utilizando el procesador 782, por ejemplo, puede recibirse y enviarse a la red, por ejemplo, en forma de una señal de banda base de datos de ordenador o una

señal incorporada en una onda portadora. La señal de banda base o la señal incorporada en la onda portadora generada por los dispositivos de conectividad de red 792 se pueden propagar en o sobre la superficie de conductores eléctricos, en cables coaxiales, en guías de ondas, en un conducto óptico, por ejemplo una fibra óptica, o en el aire o espacio libre. La información contenida en la señal de banda base o la señal incorporada en la onda portadora se puede ordenar de acuerdo con diferentes secuencias, como puede ser deseable ya sea para procesar o generar la información o transmitir o recibir la información. La señal de banda base o la señal incorporada en la onda portadora, u otros tipos de señales actualmente utilizadas o desarrolladas en lo sucesivo, pueden generarse de acuerdo con varios métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La señal de banda base y/o la señal incorporada en la onda portadora pueden denominarse en algunos contextos como una señal transitoria.

El procesador 782 ejecuta instrucciones, códigos, programas informáticos, guiones "scripts" a los que accede desde el disco duro, disquete, disco óptico (estos diversos sistemas basados en disco pueden considerarse almacenamiento secundario 784), ROM 786, RAM 788 o dispositivos de conectividad de red. 792. Si bien solo se muestra un procesador 782, pueden estar presentes múltiples procesadores. Por lo tanto, mientras que las instrucciones pueden ser discutidas como ejecutadas por un procesador, las instrucciones pueden ejecutarse de manera simultánea, en serie o de otra manera por uno o múltiples procesadores. Se puede hacer referencia en algunos contextos a las instrucciones, códigos, programas de ordenador, guiones y/o datos a los que se puede acceder desde el almacenamiento secundario 784, por ejemplo, discos duros, disquetes, discos ópticos u otros dispositivos, la ROM 786 y/o la RAM, se puede hacer referencia al 788 como instrucciones no transitorias y/o información no transitoria.

En una realización, el sistema informático 780 puede comprender dos o más ordenadores en comunicación entre sí que colaboran para realizar una tarea. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, una aplicación puede repartir de tal manera que permita el procesamiento simultáneo y/o paralelo de las instrucciones de la aplicación. Alternativamente, los datos procesados por la aplicación pueden repartirse de tal manera que permitan el procesamiento simultáneo y/o paralelo de diferentes porciones de un conjunto de datos por parte de los dos o más ordenadores. En una realización, el sistema informático 780 puede emplear soporte lógico de virtualización para proporcionar la funcionalidad de varios servidores que no están directamente unidos al número de ordenadores en el sistema informático 780. Por ejemplo, el soporte lógico de virtualización puede proporcionar veinte servidores virtuales en cuatro computadoras físicas. En una realización, la funcionalidad descrita anteriormente se puede proporcionar ejecutando la aplicación y/o las aplicaciones en un entorno de computación en la nube. La computación en la nube puede comprender proporcionar servicios informáticos a través de una conexión de red utilizando recursos informáticos ampliables dinámicamente. La computación en la nube puede ser compatible, al menos en parte, por soporte lógico de virtualización. Un entorno de computación en la nube puede ser establecido por una empresa y/o puede ser contratado según sea necesario por un proveedor externo. Algunos entornos de computación en la nube pueden comprender recursos de computación en la nube que sean de propiedad y estén operados por la empresa, así como recursos de computación en la nube contratados y/o arrendados a un proveedor tercero.

En una realización, parte o toda la funcionalidad descrita anteriormente se puede proporcionar como un producto de programa informático. El producto de programa informático puede comprender uno o más medios de almacenamiento legibles por ordenador que tienen un código de programa utilizable por ordenador incorporado en el mismo para implementar la funcionalidad descrita anteriormente. El producto de programa informático puede comprender estructuras de datos, instrucciones ejecutables y otro código de programa utilizable por ordenador. El producto de programa informático puede estar incorporado en medios de almacenamiento informáticos extraíbles y/o medios de almacenamiento informáticos no extraíbles. El medio de almacenamiento extraíble legible por ordenador puede comprender, sin limitación, una cinta de papel, una cinta magnética, un disco magnético, un disco óptico, un chip de memoria de estado sólido, por ejemplo, una cinta magnética analógica, discos de memoria de solo lectura (CD-ROM) de disco compacto, disquetes, unidades de almacenamiento en miniatura, tarjetas digitales, tarjetas multimedia y otros. El producto de programa informático puede ser adecuado para cargar, mediante el sistema informático 780, al menos partes del contenido del producto de programa informático en el almacenamiento secundario 784, en la ROM 786, en la RAM 788 y/o en otras memorias no volátiles y memorias volátiles del sistema informático 780. El procesador 782 puede procesar las instrucciones ejecutables y/o las estructuras de datos en parte accediendo directamente al producto de programa informático, por ejemplo, a través de la lectura de un disco CD-ROM insertado en un periférico de unidad de disco del sistema informático 780. Alternativamente, el procesador 782 puede procesar las instrucciones ejecutables y/o las estructuras de datos accediendo de forma remota al producto de programa informático, por ejemplo, descargando las instrucciones ejecutables y/o las estructuras de datos desde un servidor remoto a través de los dispositivos de conectividad de la red 792. El producto de programa informático puede comprender instrucciones que promueven la carga y/o copia de datos, estructuras de datos, archivos y/o instrucciones ejecutables en el almacenamiento secundario 784, en la ROM 786, en la RAM 788, y/o en otra memoria no volátil y memoria volátil del sistema informático 780.

En algunos contextos, una señal de banda base y/o una señal incorporada en una onda portadora pueden denominarse señales transitorias. En algunos contextos, el almacenamiento secundario 784, la ROM 786 y la RAM 788 pueden denominarse como medio legible por ordenador no transitorio o como medio de almacenamiento legible

5 por ordenador. Una realización de RAM dinámica de la RAM 788, igualmente, puede denominarse como medio legible por ordenador no transitorio, en tanto que la RAM dinámica recibe energía eléctrica y se opera de acuerdo con su diseño, por ejemplo, durante un período de tiempo durante el cual el ordenador 780 está conectado y operativo, la memoria RAM dinámica almacena la información que se escribe en ella. De manera similar, el procesador 782 puede comprender una RAM interna, una ROM interna, una memoria caché y/u otros bloques, secciones o componentes de almacenamiento no transitorios internos a los que se puede hacer referencia en algunos contextos como medios no transitorios legibles por ordenador o medios de almacenamiento legibles por ordenador.

10 En una realización, los materiales adsorbentes están dispuestos dentro o contenidos por las columnas del aparato 300. Los materiales adsorbentes adecuados para uso en la presente descripción incluyen materiales cromatográficos que se han sometido a un procedimiento de desinfección. En una realización, los materiales adsorbentes se seleccionan del grupo que consiste en carbono sintético, resinas de intercambio aniónico, resinas de intercambio catiónico y combinaciones de los mismos.

15 En una realización, el material adsorbente comprende una partícula de carbono sintético (SCP) que contiene micro-, meso- y macro-poros de resinas fenólicas porosas. Como se emplea en la presente memoria, el término "microporo" se refiere a poros con un diámetro  $<2$  nm, medido por métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y como lo define la IUPAC. Como se emplea en la presente memoria, el término "mesoporo" se refiere a poros con diámetro de aprox. 2 nm a aprox. 50 nm, medido por métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y como lo define la IUPAC. Tal como se emplea en la presente memoria, el término "macroporo" se refiere a poros con diámetros mayores a 50 nm, medidos por métodos de adsorción de nitrógeno y porosimetría de mercurio y como lo define la IUPAC. En relación a esta invención existen dos tipos de macroporos. En las esferas macroporosas, se encuentran dentro de las esferas y están formadas por formadores de poros. Su tamaño es de 50-250 nm, típicamente de 70-200 nm. Estos macroporos son muy efectivos en la adsorción de citocinas. Típicamente, se utiliza una formulación de resina precursora que comprende una gran proporción de formadores de poros, p. ej. 250 partes de etilenglicol u otro formador de poros por 100 partes de componentes formadores de resina.

30 En la presente memoria se puede formar una resina mesoporosa mediante la condensación de un componente nucleofílico que comprende un compuesto fenólico o un prepolímero de condensación de fenol con al menos un agente de entrecruzamiento electrófilo seleccionado entre formaldehído, paraformaldehído, furfural y hexametilentetramina en presencia de un formador de poros seleccionado del grupo que consiste en un diol (p. ej., etilenglicol), un diol éter, un éster cíclico, un éster cíclico sustituido, una amida lineal sustituida, una amida cíclica sustituida, un aminoalcohol y una mezcla de cualquiera de los anteriores con agua para formar una resina. El formador de poros está presente en una cantidad eficaz para conferir meso- o macroporosidad a la resina (p. ej., se utilizan al menos 120 partes en peso del formador de poros para disolver 100 partes en peso de los componentes formadores de resina totales, es decir, el componente nucleofílico más el componente electrofílico), y se elimina de la resina porosa después de la condensación por lavado en cascada con agua o por secado al vacío. La resina resultante se puede carbonizar calentando en una atmósfera inerte a una temperatura de al menos  $600^{\circ}\text{C}$  para proporcionar un material que tiene una distribución bimodal de poros, la estructura de poros estimada por porosimetría de adsorción de nitrógeno que comprende microporos y mesoporos o macroporos. El valor para el diferencial del volumen de poro con respecto al logaritmo del radio de poro ( $dV/d\log R$ ) para los mesoporos es mayor que 0,2 para al menos algunos valores de tamaño de poro en el intervalo de 20-500 Å. El carbono mesoporoso puede tener un área de superficie BET de 250-800  $\text{m}^2/\text{g}$  sin activación. Puede activarse calentándolo a alta temperatura en presencia de dióxido de carbono, vapor o una mezcla de los mismos, p. ej. calentándolo en dióxido de carbono a más de  $800^{\circ}\text{C}$ , o puede activarse calentándolo en aire a más de  $400^{\circ}\text{C}$ . Puede tener en ese caso superficies de hasta 2000  $\text{m}^2/\text{g}$  e incluso más alto, por ejemplo. 1000-2000  $\text{m}^2/\text{g}$ . Como se emplea en la presente memoria, el término "área de superficie BET" se determina mediante el método de Brunauer, Emmett y Teller (BET) de acuerdo con la norma ASTM D1993-91, consulte también la norma ASTM D6556-04.

50 Las resinas para fabricar material carbonoso pueden prepararse a partir de cualquiera de los materiales de partida de manera que los componentes nucleofílicos puedan comprender fenol, bisfenol A, alquilfenoles, p. ej. cresol, difenoles, p. ej. resorcinol e hidroquinona y aminofenoles, p. ej. m-amino-fenol.

55 Se prefiere utilizar como componente nucleofílico una "novolaca" fenólica u otro material de partida oligomérico similar que, debido a que ya está parcialmente polimerizado, hace que la polimerización de la resina deseada sea una reacción menos exotérmica y, por lo tanto, más controlable. Las novolacas preferidas tienen pesos moleculares medios (AMW) en el intervalo de 300 a 3000 antes de la entrecruzamiento (que corresponde a un DP con respecto al fenol de aproximadamente 3-30). Cuando se utilizan resinas novolacas, estas pueden ser sólidas con puntos de fusión en la región de  $100^{\circ}\text{C}$ . Las resinas novolacas de AMW menos de 2000 y preferiblemente menos de 1500 forman resinas que en la carbonización tienden a producir carbonos con distribuciones de tamaño de poro deseadas utilizando cantidades más bajas de formador de poros. Las novolacas son térmicamente estables, ya que pueden calentarse para que se fundan y enfrién de modo que se solidifiquen repetidamente sin cambios estructurales. Se curan mediante la adición de agentes de entrecruzamiento y calentamiento. Las resinas totalmente curadas son

infusibles e insolubles. Si bien las novolacas comerciales se producen en gran medida utilizando fenol y formaldehído, se puede utilizar una variedad de reactivos modificadores en la etapa de formación de prepolímero para introducir un intervalo de diferentes funcionalidades de oxígeno y nitrógeno y sitios de entrecruzamiento. Estos incluyen, pero no se limitan a: (a) Fenoles dihidroxilados, p. ej. resorcinol e hidroquinona. Ambos son más reactivos que el fenol y pueden llevar a cierto entrecruzamiento en la etapa de producción del prepolímero. También es posible introducir estos compuestos en la etapa de entrecruzamiento para proporcionar diferentes rutas de entrecruzamiento. Estos también aumentan la funcionalidad de oxígeno de las resinas. (b) Compuestos que contienen nitrógeno que son activos en las reacciones de policondensación, tales como urea, aminas aromáticas (anilina, m-aminofenol) y heteroaromáticas (melamina). Estos permiten la introducción de tipos específicos de funcionalidad de nitrógeno en el polímero inicial y el carbono final e influyen en el desarrollo de la estructura mesoporosa de las resinas y los carbonos finales. Al igual que la hidroquinona y el resorcinol, todos los reactivos modificadores nucleofílicos que contienen nitrógeno poseen dos o más sitios activos y son más reactivos en las reacciones de condensación que el fenol o las novolacas. Esto significa que son los primeros en reaccionar con los agentes de entrecruzamiento primarios que forman agentes de entrecruzamiento secundarios *in situ*.

El componente nucleofílico puede proporcionarse solo o en asociación con un catalizador de polimerización que puede ser un ácido orgánico débil miscible con la novolaca y/o soluble en el formador de poros, p. ej. ácido salicílico, ácido oxálico o ácido ftálico. La concentración de novolaca en el formador de poros puede ser tal que cuando se combina con la solución de agente de entrecruzamiento en el mismo formador de poros, la razón en peso total de formador de poros con respecto a (novolac + agente de entrecruzamiento) es de al menos 125:100 en peso. Las razones reales de novolac:formador de poros y agente de entrecruzamiento:formador de poros se establecen de acuerdo con la conveniencia de la operación según los requisitos operacionales de una planta de producción de esferas y se controlan mediante la viscosidad de la solución de novolac:formador de poros de tal que permanezca bombeable y mediante la razón de agente de entrecruzamiento:formador de poros, de manera que el agente de entrecruzamiento permanece en solución en toda la planta.

El agente de entrecruzamiento se utiliza normalmente en una cantidad de 5 a 40 partes en peso (ppm) por 100 partes en peso de los componentes nucleofílicos, p. ej. novolaca. Puede ser, por ejemplo, un aldehído, p. ej. formaldehído o furfural, podría ser hexametilentetramina (hexamina) o melamina hidroximetilada.

La hexamina se utiliza preferiblemente como agente de entrecruzamiento. En realizaciones que requieren una resina completamente curada, se utiliza preferiblemente para entrecruzar la resina novolac en una proporción de 10 a 25 ppm, por ejemplo. aproximadamente 15 a 20 ppm de hexamina por 100 ppm de novolac. Esto asegura la formación de la resina sólida con un grado de entrecruzamiento máximo y asegura la estabilidad de la estructura del mesoporo durante la posterior eliminación del formador de poros.

El formador de poros también actúa como disolvente. Por lo tanto, el formador de poros se utiliza preferiblemente en cantidades suficientes para disolver los componentes del sistema de resina, siendo la razón en peso de formador de poros con respecto a los componentes totales de la resina del sistema de resina preferiblemente al menos 1,25:1.

El formador de poros puede ser, por ejemplo, un diol, un diol-éter, un éster cíclico, una amida lineal o cíclica sustituida o un aminoalcohol, p. ej. etilenglicol, 1,4-butilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol,  $\gamma$ -butirolactona, carbonato de propileno, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona y monoetanolamina, siendo preferible el etilenglicol, y donde la selección también está limitada por las propiedades térmicas del disolvente ya que no debe hervir o tener una presión de vapor excesiva a las temperaturas utilizadas en el procedimiento de curado.

Se cree que el mecanismo de la generación de meso- y macroporos se debe a un procedimiento de separación de fases que se produce durante la reacción de entrecruzamiento. En ausencia de un formador de poros, a medida que las cadenas lineales del prepolímero experimentan entrecruzamiento, su peso molecular aumenta inicialmente. Los componentes residuales de bajo peso molecular se vuelven insolubles en las regiones de mayor peso molecular causando una separación de fases en dominios entrecruzados de alto peso molecular dentro de la fase continua de menor peso molecular. Se produce una condensación adicional de los componentes ligeros hacia el exterior de los dominios en crecimiento hasta que la fase entrecruzada se vuelve esencialmente continua con un prepolímero más ligero residual atrapado entre los dominios. En presencia de un bajo nivel de formador de poros, el formador de poros es compatible con, y permanece dentro de, los dominios de resina entrecruzados (p. ej., <120 partes/100 partes de Novolac para el sistema de reacción Novolac-Hexamina-Etilenglicol), mientras que el resto forma una solución con el polímero parcialmente entrecruzado entre los dominios. En presencia de niveles más altos de formador de poros, que exceden la capacidad de la resina entrecruzada, el formador de poros se suma a la fracción de polímero ligero que aumenta el volumen de material en los vacíos entre los dominios que dan lugar a la mesoporosidad y/o macroporosidad. En general, cuanto mayor sea el contenido de formador de poros anterior, más anchos serán los mesoporos, hasta macroporos, y mayor será el volumen de poros.

Este mecanismo de separación de fase proporciona una variedad de formas de controlar el desarrollo de poros en las estructuras de resina entrecruzada. Estos incluyen la composición química y la concentración del formador de



poros; composición química y cantidad de los agentes electrofílicos de entrecruzamiento, la presencia, la naturaleza química y la concentración de agentes nucleofílicos modificadores, la composición química de los componentes nucleofílicos fenólicos (fenol, novolaca), la presencia de agua en el disolvente y la concentración de cualquier catalizador de curado, si estuviera presente .

Un SCP adecuado para su uso en la presente descripción puede tener cualquier forma compatible con las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Por ejemplo, la forma del SCP puede ser la de un gránulo irregular, una forma de baja angularidad, esférica (p. ej., esfera), bolita, minilitos, monolitos, etc. Para simplificar, la presente descripción puede referirse al uso de esferas del SCB, sin embargo, debe entenderse que el SCP puede tener cualquier forma adecuada.

La producción de la forma de esfera se puede realizar vertiendo una solución de un prepolímero parcialmente entrecruzado a un líquido caliente tal como aceite mineral que contiene un agente dispersante y agitando la mezcla. La solución de prepolímero se forma en esferas que inicialmente son líquidas y a continuación, a medida que avanza el curado, se vuelven sólidas. El tamaño de partícula promedio de las esferas se controla mediante varios parámetros del procedimiento, que incluyen el tipo y la velocidad del agitador, la temperatura y la viscosidad del aceite, la viscosidad de la solución de prepolímero y la razón de volumen de la solución con respecto al aceite y el tamaño medio se puede ajustar entre 5 y 2000  $\mu\text{m}$ , aunque en la práctica los tamaños de esferas más grandes son difíciles de lograr debido a problemas con las esferas en el recipiente de dispersión agitado. Las esferas se pueden filtrar del aceite. En un ejemplo preparativo, la resina novolaca industrial se mezcla con etilenglicol a una temperatura elevada, se mezcla con hexamina y se calienta para proporcionar una solución viscosa que se vierte en aceite mineral que contiene un aceite de secado, después de lo cual la mezcla se calienta más para efectuar el curado. Al finalizar el curado, la mezcla de reacción se enfría, después de lo cual la resina porosa resultante se separa por filtración y se lava con agua caliente para eliminar el formador de poros y una pequeña cantidad de polímero de bajo peso molecular. Las esferas curadas se carbonizan a esferas de carbono porosas que tienen una estructura de poros como se indicó anteriormente, y se pueden activar como se indicó anteriormente. Se afirma que las esferas se pueden producir con una distribución estrecha de tamaño de partícula, p. ej. con un D90/D10 mejor que 10 y preferiblemente mejor que 5. Sin embargo, la distribución del tamaño de la esfera que se puede lograr en la práctica en reactores de tanque agitado es relativamente amplia, y cuanto más se amplía el procedimiento, peor es la homogeneidad del régimen de mezclado y por lo tanto la distribución del tamaño de partícula se hace más amplia.

Se pueden formar esferas sólidas discretas de material polimérico, p. ej. resina fenólica que tiene una estructura porosa, procedimiento que puede producir esferas de resina a escala industrial sin que los agregados de resina se acumulen rápidamente e interrumpan la producción. El procedimiento comprende las etapas de: (a) combinar una corriente de un precursor líquido polimerizable, p. ej. una novolaca y una hexamina como agente de entrecruzamiento disueltos en un primer líquido orgánico polar, p. ej. etilenglicol con una corriente de un medio de suspensión líquido que es un segundo líquido orgánico no polar con el que el precursor líquido es sustancialmente o completamente inmiscible, por ej. aceite de transformador que contiene un aceite de secado; (b) mezclar la corriente combinada para dispersar el precursor líquido polimerizable en forma de gotitas en el medio de suspensión, p. ej. utilizando un mezclador estático en línea; (c) permitir que las gotitas se polimericen en un flujo laminar del medio de suspensión para formar esferas sólidas discretas que no pueden aglomerarse; y (d) recuperar las esferas del medio de suspensión.

Para la producción de esferas, el formador de poros comprende un líquido orgánico polar, p. ej. el etilenglicol elegido en combinación con un medio de dispersión que es un líquido orgánico no polar para formar una combinación principal o totalmente inmiscible, cuanto mayor sea la incompatibilidad entre el formador de poros que forma la fase dispersa y el medio de dispersión, menos formador de menos poros es extraído en el medio de dispersión. Deseablemente, el formador de poros tiene una mayor densidad que el medio de dispersión con el que está destinado a ser utilizado de modo que las gotitas del formador de poros que contienen componentes formadores de resina disueltos pasen por una columna más rápidamente que un flujo descendente de medio de dispersión en su interior. Tanto los disolventes próticos como los apróticos de diferentes clases de compuestos orgánicos cumplen con estos requisitos y se pueden utilizar como formadores de poros, tanto individualmente como en mezclas. Además de disolver los componentes reactivos y cualquier catalizador, el formador de poros también debe, en el caso de las resinas fenólicas, ser compatible con el agua y/u otros productos de condensación minoritarios (p. ej., amoníaco) que se forman por eliminación a medida que avanza la polimerización, y el formador de poros es preferiblemente altamente miscible con agua, de modo que se puede eliminar fácilmente de las esferas de resina polimerizadas mediante lavado.

El medio de dispersión es un líquido que se puede calentar a la temperatura a la que se lleva a cabo el curado, p. a 160°C sin ebullición a presión ambiente y sin descomposición y que es inmiscible con etilenglicol y con sus componentes disueltos. Puede ser un aceite de transformador a base de hidrocarburos que es un aceite mineral refinado y es un subproducto de la destilación del petróleo. Puede estar compuesto principalmente de alcanos C<sub>15</sub>-C<sub>40</sub> y los cicloalcanos tienen una densidad de 0,8 a 0,9 dependiendo del grado y tienen un punto de ebullición a una presión ambiente de 260-330°C, también según el grado. El aceite de transformador tiene una viscosidad de

aproximadamente 0,5 poises a 150°C, que es una temperatura de curado típica. Se puede utilizar aceite de transformador u otro medio de dispersión a volúmenes de 3 a 10 veces el volumen de las corrientes combinadas de precursor nucleófilo y agente de entrecruzamiento, p. ej. aproximadamente 5 veces.

5 Los agentes dispersantes preferidos que se disuelven en el medio de dispersión antes de que ese medio se ponga en contacto con la mezcla de reacción que se dispersará en el mismo para retardar la coalescencia de gotitas se comercializan como aceites de secado, p. ej. aceite Danés o se produce oxidando parcialmente los precursores naturales tales como el aceite de tung, el aceite de linaza, etc. Los agentes dispersantes se consumen a medida que avanza el procedimiento, de modo que si el medio de dispersión se recicla, el agente dispersante en la corriente de aceite reciclado debe reponerse. El agente dispersante se suministra convenientemente como una corriente en solución en el medio de dispersión, p. ej. aceite de transformador y, por ejemplo, en una cantidad de 5-10% v/v donde se utiliza aceite Danés que contiene una baja concentración del componente activo para obtener la concentración final del dispersante en el medio de dispersión 0,2-1% v/v. Se utilizarían concentraciones de dispersante más altas en el caso de aceites vegetales oxidados.

15 Las esferas de resina formadas como se describe anteriormente pueden estar carbonizadas y opcionalmente activadas. Por ejemplo, la carbonización y activación pueden comprender suministrar el material a un horno giratorio de combustión externa mantenido a temperaturas de carbonización y activación, teniendo el horno una pendiente descendente para avanzar el material a medida que gira, teniendo el horno una atmósfera sustancialmente libre de oxígeno proporcionada por un contracorriente de vapor o dióxido de carbono, y proporcionando aliviaderos anulares a intervalos a lo largo del horno para controlar el progreso del material. En una realización, un SCP adecuado para uso en la presente descripción se caracteriza por una estructura microporosa/macroporosa. En una realización, el SCP tiene un tamaño de poro macroporoso de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , alternativamente, el SCP tiene un tamaño macroporoso de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , o alternativamente de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En la presente memoria, un SCP adecuado para uso en la presente descripción puede comprender un SCP que tenga al menos dos distribuciones de tamaño de poro, de modo que el SCP sea una mezcla de esferas de carbono que tenga al menos dos distribuciones de tamaños de poro macroporoso. En una realización, el SCP puede comprender una primera población que tiene un tamaño de poro macroporoso denotado x y una segunda población que tiene un tamaño de poro macroporoso y donde el SCP proporciona una mezcla que tiene una razón de x/y de aproximadamente 1; alternativamente, aproximadamente 5, alternativamente aproximadamente 10, alternativamente aproximadamente 20; alternativamente aproximadamente 50, o alternativamente aproximadamente 100. En algunas realizaciones, el SCP comprende una mezcla de dos poblaciones en las que el tamaño de poro de la primera población es aproximadamente el doble del tamaño de poro de la segunda población. En algunas realizaciones, el SCP comprende una mezcla de tres poblaciones donde el tamaño de poro de una primera población es aproximadamente el doble del tamaño de poro de la segunda población y el tamaño de poro de la tercera población es aproximadamente dos veces y media el tamaño de poro de la segunda población.

40 En una realización, el material adsorbente comprende una resina de intercambio iónico (IER). En la presente memoria, una IER se refiere a una matriz insoluble fabricada a partir de un sustrato y funcionalizada con un ion fijo y un contraión móvil. La IER retarda los iones en la superficie del material con la liberación concomitante del contraión móvil. Los IER también se pueden describir como polímeros insolubles que contienen grupos ionizables distribuidos regularmente a lo largo de la cadena principal del polímero. Como consecuencia, cualquier contraión asociado con la resina de intercambio iónico se une iónicamente a la resina de intercambio iónico y se separa físicamente del fluido circundante.

50 En una realización, una IER adecuada para uso en la presente descripción tiene un tamaño de esfera que varía de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , alternativamente de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 750  $\mu\text{m}$ , o alternativamente de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ .

55 En una realización, la IER es una resina de intercambio aniónico. En la presente memoria, "resina de intercambio aniónico" se refiere a una resina de intercambio iónico con grupos cargados positivamente unidos covalentemente, tales como grupos amino cuaternarios y grupos cargados negativamente móviles. El término "resina de intercambio aniónico" está destinado a abarcar resinas de intercambio aniónico de base fuerte (SBA), resinas de intercambio aniónico de base débil (WBA) y resinas funcionales aniónicas relacionadas, ya sea de tipo gel o macroporosas que contienen funcionalidad amonio cuaternario (formas cloruro, hidróxido o carbonato), dialquilamino o dialquilamino sustituido (forma de base libre o sal de ácido), y funcionalidad de aminoalquilfosfonato o iminodiacetato, respectivamente. Los ejemplos de resinas de intercambio aniónico disponibles comercialmente adecuadas para su uso en la presente descripción incluyen, sin limitación, las comercializadas con el nombre comercial de DEAE, QAE y UNOSphere. En una realización, la resina de intercambio aniónico comprende UNOSphere Q Media.

60 En una realización, la IER es una resina de intercambio catiónico. La resina de intercambio catiónico de la presente descripción puede ser fuertemente o débilmente ácida y tener una variedad de grupos funcionales, por ejemplo, un tipo de resina débilmente ácida que contiene un grupo ácido carboxílico, o un tipo de resina fuertemente ácida que

contiene grupos funcionales sulfónicos. Generalmente, los grupos funcionales carboxílicos pueden obtenerse de polímeros o copolímeros de ácido metacrílico o ácido polimetacrílico y los grupos funcionales sulfónicos generalmente pueden derivar de polímeros o copolímeros de estireno y divinilbenceno. Se pueden utilizar otras matrices poliméricas, matrices orgánicas de intercambio iónico o matrices inorgánicas de intercambio iónico como resinas de intercambio iónico adecuadas, por ejemplo, metacrílicas, acrílicas y de fenol formaldehído. Por ejemplo, las resinas de intercambio catiónico adecuadas para su uso en la presente descripción incluyen, sin limitación, AMBERLITE y UNOSphere S Media. AMBERLITE es descrita por el fabricante como resina de intercambio catiónico de ácido divinilbenceno sulfónico de tipo gel que se hincha en agua.

5  
10  
15  
En una realización, un material adsorbente adecuado para uso en la presente descripción se ha sometido a un procedimiento de desinfección. En la presente memoria, el procedimiento de desinfección se refiere a un método para tratar los materiales adsorbentes con el fin de (i) eliminar patógenos; (ii) reducir la cantidad de sólidos particulados finos y lixiviables; (iii) reducir la cantidad de aire atrapado y (iv) esterilizar los materiales. Se considera que los materiales adsorbentes que se han sometido al procedimiento de desinfección descrito en la presente memoria se han convertido de un material de grado industrial a un material de grado farmacéutico con un aumento concomitante en la hemocompatibilidad.

20  
25  
30  
En una realización, un método para la desinfección de un SCP del tipo descrito en la presente memoria comprende un tratamiento de calor seco para producir un SCP tratado térmicamente. El tratamiento térmico en seco del SCP puede llevarse a cabo a una temperatura igual o superior a aproximadamente 180°C durante un período de tiempo igual o superior a aproximadamente 4 horas, alternativamente a una temperatura igual o superior a aproximadamente 200°C durante un período de tiempo igual o superior a aproximadamente 1 hora, o alternativamente a una temperatura de 250°C durante un período de tiempo igual o superior a aproximadamente 30 min. El tratamiento con calor seco del SCP puede funcionar para reducir la carga biológica del material y, en particular, la cantidad de sustancias patógenas (p. ej., bacterias, virus, hongos, etc.) y sustancias pirógenas (p. ej., endotoxinas) asociadas con el SCP. Por ejemplo, la cantidad total de sustancias patógenas asociadas con el SCP tratado térmicamente puede reducirse en más de aproximadamente 50%, alternativamente más de aproximadamente 90%, alternativamente más de aproximadamente 91%, alternativamente más de aproximadamente 92%, alternativamente más que aproximadamente 93%, alternativamente más que aproximadamente 94%, alternativamente más que aproximadamente 95%, alternativamente más que aproximadamente 96%, alternativamente más que aproximadamente 97%, alternativamente más que aproximadamente 98%, alternativamente más que aproximadamente 99%, o alternativamente aproximadamente 100% en comparación con el SCP.

35  
40  
En una realización, la carga biológica del SCP se reduce en aproximadamente 100% mediante el uso de un tratamiento de calor seco. Alternativamente, la carga biológica del SCP se reduce mediante el uso de cualquier metodología adecuada compatible con el SCP y los otros componentes de la presente descripción. En algunas realizaciones, la carga biológica del SCP se reduce en 100% utilizando metodologías compatibles con las directrices jurisdiccionales para la desinfección de materiales que entrarán en contacto con la sangre de mamíferos y producirán un producto que se utilizará posteriormente en los mamíferos.

45  
50  
55  
60  
En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente la eliminación de sólidos particulados finos y sustancias lixiviables del SCP tratado térmicamente. En la presente memoria, los sólidos particulados más pequeñas que aproximadamente 30 micras se denominan "finos", mientras que los "lixiviables" describen los compuestos orgánicos que pueden eluirse del material adsorbente (p. ej., SCP tratado térmicamente) en presencia/ausencia de una muestra aplicada. En una realización, la eliminación de los sólidos particulados finos y lixiviables del SCP tratado térmicamente comprende poner en contacto el SCP tratado con calor con agua, eliminar el agua del SCP tratado térmicamente para producir un SCP lavado, poner en contacto el SCP lavado con una solución salina para producir un SCP modificado y eliminar la solución salina del SCP modificado para producir un SCP procesado. El SCP tratado térmicamente puede ponerse en contacto con aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes de agua, alternativamente de aproximadamente 5 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes de agua o alternativamente de aproximadamente 6 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de agua. El contacto del material adsorbente con una sustancia se puede realizar en cualquier recipiente adecuado. Por ejemplo, el material adsorbente (p. ej., SCP tratado térmicamente) se puede colocar dentro de un cartucho o columna para facilitar el contacto del material adsorbente con una o más sustancias del tipo descrito en la presente memoria. Por ejemplo, el SCP lavado puede ponerse en contacto con una solución de sal que comprende una sal cloruro de sodio a una concentración de 3 g/dL. El SCP lavado se puede poner en contacto con aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes de solución salina en función del volumen total del SCP, alternativamente de aproximadamente 6 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes de solución salina o alternativamente de aproximadamente 6 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de solución de sal. Se contempla que se puedan emplear otras soluciones salinas que proporcionen un pH y una osmolaridad similares, tales como las conocidas por los expertos en la técnica y compatibles con los otros métodos y composiciones de la presente descripción, para facilitar la eliminación de sólidos particulados finos y materiales lixiviables del SCP.

Ya se elimine agua para producir un SCP lavado o se elimine sal para producir un SCP procesado, la eliminación se puede realizar utilizando cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, la eliminación de sólidos particulados finos y lixiviables se puede llevar a cabo colocando el material adsorbente en una columna a la que se le puede permitir drenar por gravedad hasta que no se detecte más eluyente para eliminar la solución de agua y/o sal. En algunas realizaciones, el material adsorbente puede someterse a una pluralidad de procedimientos para la eliminación de sólidos particulados finos y lixiviables. Además, en algunas realizaciones, la solución producida al poner en contacto el material adsorbente con agua y/o una solución salina se puede analizar para determinar la cantidad de sólidos particulados finos y/o sustancias lixiviables eliminadas después del contacto. Se pueden realizar tales determinaciones y el procedimiento para la eliminación de sólidos particulados finos y/o lixiviables se puede repetir hasta que se logre algún nivel deseado de sólidos particulados finos y/o lixiviables para el usuario y/o para el procedimiento.

En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente deshidratar el SCP procesado. El agua presente con el material adsorbente tiene la tendencia a separarse del material, lo que da como resultado una compactación y una reducción de las propiedades de flujo. La deshidratación es el procedimiento de eliminar un fluido extraño (típicamente agua o soluciones acuosas) de los sólidos particulados húmedos o en suspensión sin eliminar el líquido de las partículas (es decir, evitar el secado por evaporación de las partículas). En este caso, "extraño" significa cualquier fluido fuera de las partículas. Por lo tanto, cualquier fluido absorbido en la matriz polimérica o presente en los poros no se considera extraño.

Se puede emplear cualquier metodología adecuada para la deshidratación del SCP procesado. Los ejemplos de metodologías adecuadas para su uso en la deshidratación del SCP procesado incluyen, sin limitación, el paso de aire húmedo a través de las partículas. El material resultante se conoce como SCP deshidratado. En una realización, la deshidratación del SCP procesado se lleva a cabo utilizando un aparato de deshidratación.

En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente el procesamiento aséptico del SCP deshidratado, también denominado llenado estéril y esterilización para producir un SCP desinfectado. La esterilidad se puede lograr utilizando cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, el procesamiento estéril puede incluir el uso de salas limpias, filtros de retención de bacterias y calor seco o de vapor. En una realización, el procesamiento aséptico del SCP deshidratado comprende la esterilización final mediante autoclave (p. ej., a 121°C, 1,03 bares durante 30 min), esterilización por gas, esterilización por haz de electrones, radiación gamma o combinaciones de los mismos.

En una realización, el material adsorbente es una IER (p. ej., resina de intercambio aniónico) y un método para la desinfección de una IER comprende la eliminación de sólidos particulados finos. La eliminación de los sólidos particulados finos de la IER puede comprender poner en contacto la IER con agua, eliminar el agua de la IER para producir una IER lavada, poner en contacto la IER lavada con una solución salina para producir una IER modificada y eliminar la solución salina de la IER modificada para producir una IER procesada. La IER se puede poner en contacto con aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes de agua en función del volumen total de la IER, alternativamente de aproximadamente 6 volúmenes a aproximadamente 10 volúmenes de agua o alternativamente de aproximadamente 6 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de agua. El contacto del material adsorbente con una sustancia se puede realizar en cualquier recipiente adecuado. Por ejemplo, el material adsorbente (p. ej., la IER) se puede colocar dentro de un cartucho o columna para facilitar el contacto del material adsorbente con una o más sustancias del tipo descrito en la presente memoria. En una realización, la IER lavada se pone en contacto con una solución salina que comprende, por ejemplo, NaCl al 0,9% en agua. Se contempla que se puedan emplear otras soluciones salinas, como las conocidas por los expertos en la técnica que proporcionan un pH y una osmolaridad similares, y compatibles con los otros métodos y composiciones de la presente descripción, para facilitar la eliminación de sólidos particulados finos y lixiviables de la IER. La IER lavada puede ponerse en contacto con aproximadamente 2 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de solución salina en función del volumen total de IER, alternativamente de aproximadamente 4 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de solución salina o alternativamente de aproximadamente 6 volúmenes a aproximadamente 8 volúmenes de solución salina. Ya se elimine agua para producir una IER lavada o se elimine sal para producir una IER procesada, la eliminación se puede realizar utilizando cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, la eliminación de sólidos particulados finos puede llevarse a cabo colocando el material adsorbente en una columna a la que se puede permitir que drene por gravedad hasta que no se detecte más eluyente para eliminar la solución de agua y/o sal. En algunas realizaciones, el material adsorbente puede someterse a una pluralidad de procedimientos para la eliminación de sólidos particulados finos. Además, en algunas realizaciones, la solución producida al poner en contacto el material adsorbente con agua y/o una solución salina se puede analizar para determinar la cantidad de sólidos particulados finos. Se pueden realizar tales determinaciones y el procedimiento para la eliminación de sólidos particulados finos se puede repetir hasta que se logre algún nivel deseado de sólidos particulados finos para el usuario y/o para el procedimiento.

En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente esterilizar mediante autoclave la IER procesada. La esterilización mediante autoclave de la IER procesada se puede llevar a cabo a una temperatura igual

o superior a aproximadamente 121°C durante un período de tiempo igual o superior a aproximadamente 30 min, alternativamente igual o superior a aproximadamente 60 min, o alternativamente durante un período de tiempo de unos 30 minutos a unos 60 minutos. El material resultante se denomina IER esterilizada en autoclave.

5 La IER esterilizada mediante autoclave se puede procesar adicionalmente al recibir un tratamiento de pH alto. Por ejemplo, la IER esterilizada mediante autoclave se puede poner en contacto con una solución de NaOH 1M a 2M durante un período de tiempo igual o inferior a aproximadamente 24 horas. Se contempla que se puedan emplear otras soluciones alcalinas que proporcionan las características de pH de una solución de NaOH 1M a 2M y que sean compatibles con los otros aspectos de esta descripción, para el tratamiento de pH alto de la IER. El material  
10 resultante se denomina IER tratada con pH. La esterilización mediante autoclave de la IER procesada puede funcionar para reducir la carga biológica del material y, en particular, la cantidad de sustancias patógenas (p. ej., bacterias, virus, hongos, etc.) y pirogénicas (p. ej., endotoxinas) asociadas con la IER procesada. Por ejemplo, la cantidad total de sustancias patógenas asociadas con la IER esterilizada mediante autoclave puede reducirse en más de aproximadamente 50%, alternativamente en más de aproximadamente 90%, alternativamente en más de aproximadamente 91%, alternativamente en más de aproximadamente 92%, alternativamente en más de aproximadamente 93% %, alternativamente en más de aproximadamente 94%, alternativamente en más de aproximadamente 95%, alternativamente en más de aproximadamente 96%, alternativamente en más de aproximadamente 97%, alternativamente en más de aproximadamente 98%, alternativamente en más de aproximadamente 99%, o alternativamente aproximadamente 100% cuando en comparación con la IER. En una  
20 realización, la carga biológica de la IER se reduce en aproximadamente 100% mediante el uso de metodologías descritas en la presente memoria. Alternativamente, la carga biológica de la IER se reduce en aproximadamente 100% mediante el uso de cualquier metodología adecuada compatible con la IER y los otros componentes de la presente descripción. En algunas realizaciones, la carga biológica de la IER se reduce en 100% utilizando metodologías compatibles con las directrices jurisdiccionales para la desinfección de materiales que entrarán en contacto con la sangre de los mamíferos y producirán un producto que se utilizará posteriormente en los mamíferos.  
25

En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente la eliminación cromatográfica de bases y sustancias lixiviables de la IER tratada con pH. Por ejemplo, la IER puede disponerse dentro de una columna y ponerse en contacto con volúmenes suficientes de una solución de sal de baja concentración para proporcionar un eluyente que tenga un pH neutro. En una realización, la IER se puede lavar con una solución de NaCl al 3% hasta que el eluyente tenga un pH que oscile entre aproximadamente 7,4 y aproximadamente 7,6. Se contempla que se puedan emplear otras soluciones salinas, tales como las conocidas por los expertos en la técnica y compatibles con los otros métodos y composiciones de la presente descripción, para facilitar la eliminación de bases y sustancias lixiviables de la IER. El material resultante se denomina IER modificada.  
30  
35

En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente deshidratar la IER modificada para producir una IER deshidratada. En este caso, la deshidratación se refiere a la eliminación de agua de los materiales adsorbentes. El agua presente en el material adsorbente tiene la tendencia a separarse del material, lo que da como resultado una compactación y una reducción de las propiedades de flujo. Se puede emplear cualquier metodología adecuada para la deshidratación de la IER. En la presente memoria se describen ejemplos de metodologías adecuadas para su uso en la deshidratación de la IER con respecto a la deshidratación del SCP.  
40

En una realización, un método para la desinfección comprende adicionalmente el procesamiento aséptico de la IER deshidratada, también denominado llenado estéril y esterilización para producir una IER desinfectada. La esterilidad se puede lograr utilizando cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, el procesamiento estéril puede incluir el uso de salas limpias, filtros de retención de bacterias, calor seco o de vapor, esterilización final mediante autoclave a 121°C, 1,03 bares durante 30 minutos, esterilización por gas, esterilización por haz de electrones, radiación gamma o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos para la desinfección del SCP, la IER o ambos no comprenden o excluyen alternativamente el procesamiento aséptico.  
45  
50

El procedimiento de desinfección descrito en la presente memoria se puede realizar utilizando cualquier soporte físico adecuado y/o con el material adsorbente dispuesto dentro de cualquier recipiente adecuado para realizar una o más etapas del procedimiento de desinfección. En una realización, el material adsorbente se dispone dentro de una columna y el procedimiento de desinfección se lleva a cabo sin transferencia del material adsorbente a otro recipiente o recipiente. En tales realizaciones, el material adsorbente se somete a desinfección en el lugar ("SIP por sus siglas en inglés").  
55

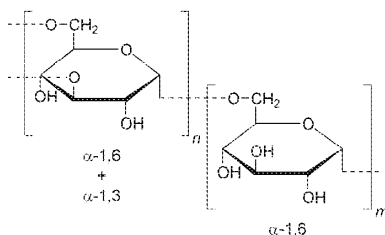
En una realización, los materiales adsorbentes sometidos a un procedimiento de desinfección, ambos del tipo descrito en la presente memoria, se caracterizan por un máximo de carga biológica de 20 unidades de endotoxinas (UE) según lo determinado utilizando cualquier metodología adecuada, como la prueba de lisado de amebocitos de Limulus. En una realización, los materiales adsorbentes sometidos a un procedimiento de desinfección, ambos del tipo descrito en la presente memoria, se caracterizan por estar libres de sólidos particulados finos que se definen aquí como teniendo menos de aproximadamente 1% de sólidos particulados finos según lo determinado por difracción láser. Las metodologías del tipo descrito en la presente memoria pueden dar como resultado materiales  
60

adsorbentes que tengan menos de aproximadamente el 0,5%, 0,1% o cantidades indetectables de sólidos particulados finos. En una realización, los materiales adsorbentes sometidos a un procedimiento de desinfección, ambos del tipo descrito en la presente memoria, se caracterizan como libres de sustancias lixiviables, que se definen en la presente memoria por tener menos de aproximadamente 1% de sustancias lixiviables según se determina espectrofotométricamente en el intervalo de longitud de onda de 205 nm a 340 nm. Las metodologías del tipo descrito en la presente memoria pueden dar como resultado materiales adsorbentes que tienen menos de aproximadamente 0,5%, 0,1% o cantidades indetectables de sustancias lixiviables. Tales materiales se denominan colectivamente en la presente memoria como materiales adsorbentes desinfectados ("SAM por sus siglas en inglés").

En una realización, el SAM se desinfecta de acuerdo con el Código de Regulaciones Federales de los Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, Título 21, por ejemplo, sección 876.5870 para la regulación de los sistemas de Absorbentes y de Hemoperfusión.

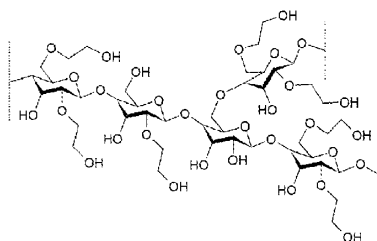
En una realización, los SAM adecuados para uso en la presente descripción (p. ej., en las columnas del aparato 300) se someten adicionalmente a contacto con un compatibilizador que funciona para recubrir al menos una parte del área de superficie del SAM. En la presente memoria, un compatibilizador se refiere a una sustancia que funciona para aumentar la biocompatibilidad del SAM con fluidos biológicos y puede ayudar a disminuir la unión de moléculas no diana al SAM. En una realización, el compatibilizador comprende un polisacárido, un glucano, albúmina, manitol, un almidón, o combinaciones de los mismos.

En una realización, el compatibilizador comprende dextrano. Los dextranos, sus representaciones se ilustran en la Fórmula 1, son polisacáridos que tienen una cadena principal lineal de unidades repetitivas de D-glucopiranosilo con enlaces  $\alpha$ . En una realización, un dextrano adecuado para su uso en la presente descripción tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 500 kDa, alternativamente de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 70 kDa, alternativamente de aproximadamente 1 kDa a aproximadamente 40 kDa, o alternativamente de aproximadamente 40 kDa a aproximadamente 70 kDa. Los ejemplos no limitantes de compatibilizadores adecuados para uso en la presente descripción incluyen DEXTRAN-1, DEXTRAN-40 y DEXTRAN-70 comercialmente disponibles de Hospira Inc.



Fórmula I

En una realización, el compatibilizador comprende hidroxietil almidón. El hidroxietil almidón, representado en la Fórmula II, es un derivado de almidón no iónico que se utiliza comúnmente como expansor de volumen en un tipo de terapia intravenosa que tiene la función de proporcionar volumen para el sistema circulatorio.



Fórmula II

En una realización, el compatibilizador comprende una mezcla de albúmina y manitol. La albúmina sérica es la principal proteína del plasma sanguíneo humano cuya función principal es regular la presión osmótica coloidal de la sangre. El manitol, (2R, 3R, 4R, 5R)-Hexan-1,2,3,4,5,6-hexol, es un alcohol de azúcar, que puede funcionar como un diurético osmótico. La razón en peso de albúmina a manitol en el compatibilizador puede variar de 20:1 a 1:1, alternativamente de 18:1 a 1:1, o alternativamente de 15:1 a 10:1.

Sin desear estar limitados por la teoría, el compatibilizador (p. ej., dextrano) puede funcionar para cebar el circuito extracorpóreo (es decir, el aparato que tiene columnas que contienen los materiales adsorbentes) y puede disminuir

las complicaciones al bloquear la exposición inicial de los componentes de la sangre y el plasma a superficies extrañas. Manteniendo un nivel más alto de presión oncótica coloidal. En una realización, el compatibilizador es dextrano 40 que puede funcionar (i) previniendo la formación de finos inducidos por cizallamiento mediante el efecto de lubricación; (ii) sirviendo como agente de cebado para el circuito extracorpóreo ensamblado con el separador de sangre y el dispositivo de adsorción para prevenir la activación del plasma y otros componentes de la sangre después de la exposición primaria temprana; y (iii) modulando de la capacidad de absorción de sorbentes porosos tales como el carbono mesoporoso/microporoso sintético. Por ejemplo, los adsorbentes empaquetados en columnas como componentes de un aparato del tipo descrito en la presente memoria, durante el almacenamiento/distribución pueden exponerse a esfuerzos de cizallamiento relativamente altos que pueden ser una fuente continua de partículas de dextrano que pueden prevenir la formación de finos por lubricación en cualquier condición de cizallamiento .

Los SAM adecuados para su uso en la presente descripción se pueden poner en contacto con el compatibilizador utilizando cualquier metodología adecuada. En una realización, el compatibilizador es dextrano que puede formularse como una solución adecuada para su uso en la presente descripción que tiene de aproximadamente 1 por ciento en peso (% en peso) de dextrano a aproximadamente 10% en peso de dextrano, alternativamente de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 9% en peso o, alternativamente, de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 7% en peso. En una realización, el compatibilizador es hidroxietil almidón que se puede formular como una solución adecuada para su uso en la presente descripción que tiene de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 6% en peso de hidroxietil almidón, alternativamente de aproximadamente 1,5% en peso a aproximadamente 6% en peso. % de hidroxietil almidón o, alternativamente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso de hidroxietil almidón. El SAM compatibilizado resultante (C-SAM) se puede caracterizar por la formación de un recubrimiento del compatibilizador sobre las partículas del SAM, de manera que el recubrimiento cubra más del 50% de la superficie de la partícula; alternativamente, más del 60%, 70%, 80% o 90% de la superficie de la partícula.

En una realización, los C-SAM se introducen en las columnas del aparato 300. Por ejemplo, el aparato puede funcionar con SCP compatibilizado desinfectado en la columna A (haciendo referencia a la Figura 1, columna 310), una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado y una resina de intercambio aniónico compatibilizada y desinfectada en la columna B (haciendo referencia a la Figura 1, columna 350) y una mezcla de un SCP y una resina de intercambio catiónico en la columna C (haciendo referencia a la Figura 1, columna 370). En una realización, la metodología descrita comprende un dispositivo extracorpóreo del tipo representado como un aparato 300 en el que fluidos corporales (p. ej., sangre) obtenidos de un sujeto que padece un trastorno autoinmunitario, metabólico, inflamatorio, degenerativo o neoplásico, así como envenenamiento o sobredosis fármaco, se ponen en contacto con los materiales alojados en las columnas representadas en una secuencia que consiste esencialmente en el contacto con un SCP compatibilizado desinfectado que se dispone dentro de una primera columna (p. ej., la columna A 310) para formar un primer eluyente que se introduce en una segunda columna (p. ej., columna B 350) y se pone en contacto con una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado y una resina de intercambio aniónico compatibilizada desinfectada para formar un segundo eluyente. El segundo eluyente puede introducirse posteriormente en una tercera columna (p. ej., la columna C 370) y ponerse en contacto con una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado y una resina de intercambio catiónico compatibilizada desinfectada para formar un tercer eluyente. En una realización, un método para tratar a un sujeto que experimenta un trastorno autoinmunitario, metabólico, inflamatorio, degenerativo o neoplásico, así como un envenenamiento o una sobredosis de fármacos, comprende administrar al sujeto al menos una parte del tercer eluyente. En algunas realizaciones, el tercer eluyente se puede procesar adicionalmente mediante la adición de uno o más agentes que funcionan para mejorar los síntomas de la afección médica.

En una realización, un sujeto que padece una afección médica se puede tratar utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Por ejemplo, el sujeto se puede colocar en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo del tipo descrito en la presente memoria para permitir que el fluido corporal del sujeto fluya hacia un puerto de entrada del dispositivo. El aparato extracorpóreo puede tener columnas situadas en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con al menos una primera columna que tiene un SCP compatibilizado desinfectado dispuesto en la misma para producir un primer eluyente. El primer eluyente se puede introducir a continuación en una segunda columna que tiene una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado y una resina aniónica compatibilizada desinfectada para producir un segundo eluyente. El segundo eluyente se puede introducir posteriormente en una tercera columna que comprende un SCP compatibilizado desinfectado y una resina catiónica compatibilizada desinfectada para producir un tercer eluyente que se puede devolver al sujeto.

En una realización, la afección médica es una enfermedad autoinmunitaria y el fluido corporal comprende plasma con componentes celulares de la sangre. Las enfermedades autoinmunitarias afectan a más de 10% de la población de los EE. UU. y se encuentran entre las 10 principales causas de muerte en personas menores de 65 años. Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen, entre otras, artritis reumatoide, diabetes tipo 1, enfermedades inflamatorias intestinales, lupus eritematoso sistémico, y esclerosis múltiple.

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad autoinmunitaria más común, que afecta a entre 0,5% y 1% de la población general en todo el mundo. La AR afecta a más de 2 millones de estadounidenses. Aunque la causa de la AR sigue siendo desconocida, se ha definido el papel de los mediadores de pequeñas moléculas de la inflamación (p. ej., (i) los metabolitos del ácido araquidónico como el 8-isoprostano), (ii) los autoanticuerpos, (iii) las citocinas, las quimiocinas y los factores de crecimiento (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PDGF, GM-CSF, M-CSF), (iv) moléculas de adhesión, (v) metaloproteinasas de matriz (MMP) y especies reactivas de oxígeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). La AR puede empeorar con el tiempo y puede causar daños permanentes en las articulaciones.

La Diabetes Mellitus Tipo I es una enfermedad autoinmunitaria y afecta a 18,2 millones de personas en los Estados Unidos. La Diabetes Mellitus Tipo I se caracteriza por la destrucción de células b productoras de insulina en los islotes pancreáticos de Langerhans, que está mediada por células T autorreactivas, macrófagos y citocinas proinflamatorias. Esto conduce a una incapacidad para producir suficiente insulina lo que da como resultado niveles elevados de glucosa en la sangre y efectos patológicos. Los macrófagos infiltrantes secretan citocinas proinflamatorias, a saber: IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-8, óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno y lípidos reactivos.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se refiere a dos enfermedades crónicas que causan inflamación intestinal: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La principal diferencia entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa es la ubicación y la naturaleza de los cambios inflamatorios. La EII se considera una enfermedad autoinmunitaria. Se estima que hasta 1,4 millones de personas en los Estados Unidos padecen esta enfermedad. Aunque la etiología exacta aún se desconoce, en los últimos años, la identificación de mediadores de IBD establecidos y potenciales se ha ampliado para incluir: (i) eicosanoides (8-isoprostano), (ii) factor activador de plaquetas, (iii) aminas y cininas biogénicas, (iv) péptidos derivados del complemento, péptidos quimiotácticos, citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1), (v) neuropéptidos, y (vi) metabolitos reactivos de oxígeno y nitrógeno.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria heterogénea que afecta a la mayoría de las células inmunitarias. Aproximadamente 1,5 millones de personas (una de cada 2.000) en los Estados Unidos tienen Lupus. Los estudios tanto en modelos animales experimentales de Lupus como en pacientes con LES han revelado una serie de vías de citocinas que son importantes en el proceso de enfermedad. Entre estos se encuentran el factor activador de las células B, que promueve la supervivencia de las células B y la producción de autoanticuerpos, el interferón alfa, que actúa como un coadyuvante inmunitario, y el factor de necrosis tumoral, que contribuye a la inflamación del órgano. El interferón IFN- $\gamma$ , la interleucina IL-18, la IL-6 y posiblemente la IL-1 $\beta$  aumentan en el LES y también participan en el proceso inflamatorio. Entre otros factores, los fragmentos del complemento (es decir, C3a des Arg), especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y lípidos también desempeñan un papel. El SLE puede causar varios síntomas, los más comunes son dolores en las articulaciones, erupciones cutáneas y cansancio. En casos severos se pueden producir problemas con los riñones y otros órganos.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria degenerativa crónica que afecta el sistema nervioso central. Daña la vaina de mielina, el material que rodea y protege las células nerviosas, bloqueando los mensajes entre el cerebro y el organismo. La EM es al menos dos o tres veces más común en mujeres que en hombres. La esclerosis múltiple afecta a 2,5 millones de personas en todo el mundo, incluidos 400.000 estadounidenses. La etiología de la EM es multifactorial y existe evidencia de que un procedimiento autoinmunológico es relevante para la patogénesis. La EM está asociada con la regulación positiva sistémica paralela de las citocinas proinflamatorias: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12, y la regulación descendente de TGF- $\beta$  e IL-10.

Como quedará claro para el experto en la técnica, se cree que varios mecanismos son operativos en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias, que incluyen una amplia gama de eventos sistémicos y específicos de órganos. En todos los casos, el sistema inmunológico reacciona contra los antígenos de los propios tejidos del organismo, causando la pérdida completa e irreversible de la función del tejido diana o su hiperfunción. La enfermedad autoinmunitaria puede implicar un solo tejido o múltiples órganos. Una respuesta autoinmunitaria puede ser principalmente mediada por células T o B, o ambas. Las células B activadas producen autoanticuerpos - inmunoglobulinas, particularmente IgG e IgM, dirigidos contra los tejidos del propio organismo y, junto con las células T, citocinas inflamatorias que son responsables de la aceleración del estado de la enfermedad y complican el tratamiento.

Un sujeto que padece una enfermedad autoinmunitaria del tipo descrito en la presente memoria se puede tratar utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Por ejemplo, el sujeto se puede colocar en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo del tipo descrito en la presente memoria para permitir que el fluido corporal (p. ej., plasma con componentes sanguíneos) del sujeto fluya hacia un puerto de entrada del dispositivo. El aparato extracorpóreo puede tener columnas situadas en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con al menos una primera columna que tiene un SCP compatibilizado desinfectado dispuesta en la misma para producir un primer eluyente. El primer eluyente se puede introducir a continuación en una segunda columna que tiene una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado y una resina



aniónica compatibilizada desinfectada para producir un segundo eluyente. El segundo eluyente se puede introducir posteriormente en una tercera columna que comprende un SCP compatibilizado desinfectado y una resina catiónica compatibilizada desinfectada para producir un tercer eluyente que se puede devolver al sujeto.

5 En tales realizaciones, las columnas que tienen un SCP desinfectado, compatibilizado y una resina de intercambio aniónico desinfectada y compatibilizada dispuestos en las mismas pueden tener la razón de SCP compatibilizado desinfectado con respecto a la resina de intercambio aniónico compatibilizada desinfectada de aproximadamente 1:1, alternativamente 75:1, alternativamente 1:75, alternativamente 1:50, alternativamente 50:1, alternativamente 1:25, o alternativamente 25:1. En otra realización, las columnas que tienen un SCP compatibilizado desinfectado y  
10 una resina de intercambio catiónico compatibilizada desinfectada pueden tener la razón de SCP compatibilizado desinfectado con respecto a la resina de intercambio catiónico compatibilizada desinfectada de aproximadamente 1:1, alternativamente 100:1, alternativamente 1:50, alternativamente 50:1.

15 En una realización, el aparato extracorpóreo puede tener columnas situadas en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con al menos una primera columna que tiene una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado dispuesta en la misma para producir un primer eluyente. El SCP compatibilizado y desinfectado puede ser una mezcla de materiales para proporcionar una distribución de tamaños de poros de manera que la primera columna pueda haber dispuesto en la misma un SCP que tenga tamaños de poros  $x$  y  $2x$  donde la razón de SCP con el tamaño de poro  $x$  con respecto a la razón de SCP con poro de tamaño  $2x$  es de aproximadamente 2:1 a  
20 aproximadamente 5:1. En lo sucesivo, este SCP se denomina SCP bimodal. El primer eluyente se puede introducir a continuación en una segunda columna que tiene una mezcla de un SCP bimodal compatibilizado desinfectado y una resina aniónica compatibilizada desinfectada para producir un segundo eluyente. La segunda columna puede tener una razón de mezcla de SCP bimodal compatibilizado desinfectado con respecto a la resina aniónica compatibilizada desinfectada de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:2, alternativamente aproximadamente 3:2. El segundo eluyente se puede introducir posteriormente en una tercera columna que comprende un SCP bimodal desinfectado  
25 compatibilizado y una resina catiónica compatibilizada desinfectada para producir un tercer eluyente que se puede devolver al sujeto. La segunda columna puede tener una razón de SCP bimodal compatibilizado desinfectado con respecto a la resina catiónica compatibilizada desinfectada de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, alternativamente de aproximadamente 4:1.

30 En una realización, la afección médica se selecciona del grupo que consiste en trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, enfermedades neoplásicas y trastornos de la respuesta inmunitaria sistémica (SIRS) o trastornos similares a SIRS y el fluido corporal es plasma con componentes celulares de la sangre. En la presente memoria, las enfermedades inflamatorias se refieren a aquellas en las que el organismo reacciona a un agente dañino por medio de inflamación. En la presente memoria, las enfermedades degenerativas se refieren a enfermedades en las que la anomalía primaria es la degeneración de una parte del organismo. En la presente memoria, las enfermedades metabólicas se refieren a aquellas en las que la anomalía primaria es una alteración en un procedimiento metabólico importante en el organismo. En este caso, la enfermedad neoplásica se refiere a una enfermedad en la que la anomalía primaria es el crecimiento celular no regulado que conduce a la  
35 formación de varios tipos de tumores benignos y malignos. En lo sucesivo, para simplificar, las afecciones médicas seleccionadas del grupo que consiste en trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas, enfermedades neoplásicas y SIRS o trastornos similares a SIRS se denominan colectivamente trastornos de Clase A.

45 En una realización, la afección médica es un trastorno neoplásico tal como cáncer. El cáncer es un importante problema de salud pública en los Estados Unidos y en muchas otras partes del mundo. En 2013, solo en los Estados Unidos, hubo 1.660.290 nuevos casos. El cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad. El síntoma más prevalente que experimentan los pacientes con cáncer es la fatiga relacionada con el cáncer, que es generalizada y afecta la calidad de vida y la productividad de los pacientes. La anemia y la caquexia contribuyen a la fatiga, el letargo, el cansancio o la falta de energía. Los factores proinflamatorios están implicados en muchos de los mecanismos propuestos para la etiología de las co-morbilidades observadas en el cáncer, así como en la promoción y progresión del cáncer. La inflamación crónica puede ser oncogénica por diversos mecanismos: (i) inducción de inestabilidad genómica, (ii) angiogénesis creciente, (iii) alteración del estado epigenético genómico y (iv) aumento de la proliferación celular. La inflamación crónica también induce anemia y caquexia observada en el cáncer. Los factores moleculares clave que contribuyen a los eventos carcinogénicos inducidos por la inflamación son: (i) la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RNOS), (ii) la activación del factor nuclear (NF) - kappa B, (iii) la expresión masiva de citocinas y quimiocinas inflamatorias, y (iv) aumento de la actividad de la ciclooxigenasa-2. Las citocinas proinflamatorias y los factores de crecimiento expresados en exceso en el cáncer tienen un impacto negativo en: (i) eritropoyesis, que conduce a anemia (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-13, TGF- $\beta$ 1), (ii)  
50 angiogénesis que facilita crecimiento tumoral (VEGF, EGF,  $\beta$ FGF), (iii) progresión tumoral y metástasis (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), así como también caquexia (TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ) y otras co-morbilidades.

En una realización, la afección médica es un trastorno metabólico que da como resultado enfermedad renal crónica (ERC). La ERC se define como el daño renal o una tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de 60 y es un

resultado del síndrome metabólico. La TFG es una medida del nivel de la función renal. La ERC afecta a 20 millones de estadounidenses (1 de cada 9 adultos) y otros 20 millones tienen un riesgo mayor. La hemodiálisis no detiene la progresión a la etapa final y los pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar anemia y otras co-morbilidades. Se recomienda el tratamiento temprano de la anemia para minimizar los síntomas y mejorar la calidad de vida. El tratamiento es difícil, ya que la anemia en la ERC no es principalmente deficiente en eritropoyetina (EPO). De hecho, los pacientes con ERC sufren un estrés oxidativo e inflamación sistémica significativamente mayores. Los niveles de EPO y TGF- $\beta$ 1 son aproximadamente 3 veces más altos que los de los controles. Los niveles altos de TGF- $\beta$ 1 previenen la eritropoyesis. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IFN- $\gamma$ , que mostraron ser fuertes agentes anti-eritropoyéticos, también están elevados. Mientras que las citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ ) aceleran la progresión de la enfermedad renal y sus complicaciones cardiovasculares subsiguientes, la superfamilia de TGF- $\beta$ , además de la anemia por ERC, media la nefrosclerosis. Otras moléculas nefrotóxicas incluyen ácido úrico, hemoglobina libre, CRP y lípidos activos (es decir, 8-isoprostano), oxígeno y nitrógeno.

En una realización, la afección médica es un trastorno degenerativo tal como enfermedad cardiovascular y el fluido corporal es plasma con componentes celulares sanguíneos. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los Estados Unidos. Matan cerca de 17 millones de personas en todo el mundo cada año. Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos e incluyen: (i) enfermedad coronaria, (ii) enfermedad cerebrovascular, (iii) enfermedad arterial periférica, (iv) enfermedad cardíaca reumática, (v) enfermedad cardíaca congénita, (vi) trombosis venosa profunda y (vii) embolia pulmonar. Los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares son causados por un bloqueo que evita que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La razón más común es la aterosclerosis, anteriormente considerada solo como una enfermedad de almacenamiento de lípidos blandos, pero en realidad implica una respuesta inflamatoria en curso. Los mediadores de las enfermedades cardiovasculares incluyen: colesterol, triglicéridos, LDL, VLDL, ox-LDL, otros lípidos biológicamente activos y mediadores proinflamatorios tales como la proteína C reactiva (CRP) y las citocinas. En las primeras etapas, la enfermedad cardiovascular puede tratarse mediante modificaciones en el estilo de vida dirigidas a ralentizar o detener su progresión. En estadios avanzados, puede ser necesaria una intervención quirúrgica o un procedimiento no quirúrgico.

En una realización, la afección médica es un trastorno similar a SIRS o SIRS y el fluido corporal es plasma con componentes celulares de la sangre. Muy a menudo, los eventos neoplásicos, renales y cardiovasculares provocados por las respuestas inflamatorias pueden conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) devastador y difícil de tratar. De hecho, la sepsis tiene una alta tasa de mortalidad en aproximadamente 25-50%. El choque séptico se caracteriza por hipotensión, unión de O<sub>2</sub> defectuosa, acidemia láctica y depresión miocárdica. Estas respuestas patológicas están mediadas por la endotoxina circulante (LPS) que activa los fagocitos para liberar el TNF- $\alpha$ , que a su vez activa NOS que convierte L-arginina en NO. El NO estimula la producción de cGMP que reduce el calcio intracelular y causa hipotensión y depresión miocárdica. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), comúnmente observado en el choque séptico, produce una acidosis láctica que disminuye la afinidad por el oxígeno de la Hb, lo que agrava la hipoxia que conduce a fracaso multiorgánico (MOF). El SIRS es una emergencia médica. El tratamiento es difícil, ya que implica la producción en exceso de mediadores inflamatorios como consecuencia de la interacción del sistema inmunitario con los componentes de endotoxinas en el organismo.

El SIRS es una complicación común en otras afecciones médicas que tiene una alta tasa de mortalidad, en particular quemaduras. Según los CDC, las muertes por incendios y quemaduras son la tercera causa de lesiones fatales en el hogar. De promedio, en los Estados Unidos, una persona muere en un incendio cada 169 minutos y una persona se lesiona cada 30 minutos. Las lesiones por incendio y quemaduras representan 1% de la incidencia de lesiones y 2% del coste total de las lesiones, o 7,5 millardos de dólares cada año. Las lesiones por quemaduras se caracterizan por (i) endotoxemia que resulta de la translocación bacteriana y conduce a hipotensión e hipoperfusión de órganos terminal, (ii) estrés oxidativo, (iii) SIRS, (iv) síndrome de fuga capilar (CLS), (v) hipoalbuminemia y (vi) inmunosupresión con la función de las células T deprimidas que da como resultado infecciones. Estas respuestas patológicas están mediadas por la endotoxina circulante que activa los fagocitos para liberar TNF- $\alpha$  que a su vez activa la NOS que convierte la L-arginina en NO. El NO estimula la producción de cGMP que disminuye el calcio intracelular produciendo hipotensión y depresión miocárdica. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) también se observa comúnmente en quemaduras. El aumento de la producción de citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) conduce a SIRS. TGF- $\beta$ 1, IL-10 y NO son inmunosupresores. La ruta alternativa activada del complemento participa en el CLS. La quemadura es una emergencia médica. El tratamiento de las quemaduras es un problema complejo, ya que implica la sobreproducción de mediadores inflamatorios y otros con inmunosupresión asociada que complica el tratamiento. Las infecciones de *P. Aeruginosa* son especialmente oportunistas en las quemaduras.

Estas afecciones médicas pueden conducir a la disfunción de los órganos y la acumulación de metabolitos tóxicos. La encefalopatía hepática (EH), que acompaña a muchas dolencias tales como neoplásicas, metabólicas, traumáticas, infecciosas y toxicosis, es una afección con una morbilidad y mortalidad significativas. La EH es causada por una acumulación de toxinas circulantes que son dañinas para el SNC, particularmente amoníaco (NH<sub>3</sub>),

marcaptanos y fenol, normalmente eliminados por el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática crónica y pancreática también padecen bilirrubinemia que da como resultado ictericia y a niveles más altos es neurotóxica.

5 En una realización, la afección médica es la ingestión de venenos y/o fármacos a niveles que son perjudiciales para el organismo y el fluido corporal es plasma con componentes celulares de la sangre. En la presente memoria, para simplificar, una afección médica que surge de la ingestión de venenos y/o fármacos a alto nivel se denominan condiciones de Clase 1. Cada día en los Estados Unidos, 120 personas mueren como resultado de una sobredosis de fármacos, y otras 7.000 son tratadas por el uso indebido o abuso de fármacos. Casi 9 de cada 10 muertes por envenenamiento son causadas por fármacos. En 2013, de las 43.982 muertes por sobredosis de fármacos en los Estados Unidos, 22.767 (51,8%) estaban relacionadas con medicamentos. De las 22.767 muertes relacionadas con una sobredosis de medicamentos en 2013, 16.235 (71,3%) tuvieron que ver con analgésicos opioides y 6.973 (30,6%) tuvieron que ver con benzodiazepinas. Las personas que murieron por sobredosis de fármacos a menudo tenían una combinación de benzodiazepinas y analgésicos opioides en sus organismos. Las toxicidades más comunes de los medicamentos son acetaminofeno, fármacos anticolinérgicos, que bloquean la acción del neurotransmisor acetilcolina (tales como atropina, escopolamina, belladona, antihistamínicos y agentes antipsicóticos), antidepresivos tales como amitriptilina, desipramina y nortriptilina. Fármacos colinérgicos, que estimulan el sistema nervioso parasimpático (carbamato, pilocarpina, etc.); cocaína y cocaína en forma de crack; fármacos depresores (tranquilizantes, medicamentos contra la ansiedad, pastillas para dormir); digoxina, un fármaco utilizado para regular el corazón; narcóticos u opiáceos (heroína, morfina, codeína, etc.), salicilatos (aspirina) y muchos otros.

25 En una realización, el sujeto padece una afección de Clase A y el aparato extracorpóreo puede tener columnas situadas en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con al menos una primera columna que tiene una mezcla de un SCP compatibilizado desinfectado bimodal dispuesta en la misma para producir un primer eluyente. El primer eluyente se puede introducir a continuación en una segunda columna que tiene una mezcla de un SCP bimodal compatibilizado desinfectado y una resina aniónica compatibilizada desinfectada para producir un segundo eluyente. La segunda columna puede tener una razón de mezcla de SCP bimodal compatibilizado desinfectado con respecto a la resina aniónica compatibilizada desinfectada de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3. El segundo eluyente se puede introducir posteriormente en una tercera columna que comprende un SCP bimodal compatibilizado desinfectado y una resina catiónica compatibilizada desinfectada para producir un tercer eluyente que se puede devolver al sujeto. La segunda columna puede tener una razón de SCP bimodal compatibilizado desinfectado con respecto a la resina catiónica compatibilizada desinfectada de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3.

35 En una realización, el sujeto padece una afección de Clase 1 y el aparato extracorpóreo puede tener columnas situadas en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con al menos una primera columna que tiene un primer SCP compatibilizado desinfectado bimodal dispuesto en la misma para producir un primer eluyente. El primer eluyente puede introducirse a continuación en una segunda columna que tiene un segundo SCP bimodal compatibilizado y desinfectado. En algunas realizaciones, el primer SCP bimodal compatibilizado desinfectado y el segundo SCP bimodal compatibilizado desinfectado son iguales, alternativamente son diferentes. El segundo eluyente se puede introducir posteriormente en una tercera columna que comprende un tercer SCP bimodal compatibilizado desinfectado para producir un tercer eluyente que se puede devolver al sujeto. En algunas realizaciones, el segundo SCP bimodal compatibilizado desinfectado y el tercer SCP bimodal compatibilizado desinfectado son iguales, alternativamente son diferentes.

45 En una realización, un sujeto que padece una afección de Clase A se puede tratar utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Por ejemplo, el sujeto se puede colocar en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo que contiene una columna del tipo descrito en la presente memoria para permitir que el fluido corporal (p. ej., plasma sin componentes sanguíneos) del sujeto fluya a un puerto de entrada del dispositivo. El aparato extracorpóreo puede tener una columna situada en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con un SCP compatibilizado desinfectado dispuesto en la misma, una resina aniónica compatibilizada desinfectada y una resina catiónica compatibilizada desinfectada para producir un eluyente que se puede devolver al sujeto. En el tratamiento de afecciones de Clase A mediante el contacto con plasma sin componentes celulares sanguíneos, las columnas que tienen un SCP desinfectado, compatibilizado y una resina de intercambio aniónico desinfectada, compatibilizada dispuestos en las mismas pueden tener la razón de SCP compatibilizado desinfectado con respecto a la resina de intercambio aniónico compatibilizada desinfectada de aproximadamente 1:1, alternativamente 100:1, alternativamente 1:50, alternativamente 50:1; un SCP compatibilizado desinfectado y una resina de intercambio catiónico compatibilizada desinfectada dispuesta en el mismo pueden tener la razón de SCP compatibilizado desinfectado con respecto a la resina de intercambio catiónico compatibilizada desinfectada de aproximadamente 1:1, alternativamente 1:50, alternativamente 50:1, alternativamente 1:25, o alternativamente 25:1.

60 En una realización, el tratamiento de un sujeto que padece una afección médica puede dar como resultado una reducción del nivel de mediadores de enfermedades, fármacos y/o venenos presentes en el fluido corporal de dichos sujetos.

5 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de mediadores de molécula pequeña de inflamación (p. ej., (i) metabolitos del ácido araquidónico tales como 8-isoprostano), (ii) autoanticuerpos, (iii) citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , PDGF, GM-CSF, M-CSF), (iv) moléculas de adhesión, (v) metaloproteinasas de matriz (MMP) y especies reactivas de oxígeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en sujetos que padecen AR.

10 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de citocinas proinflamatorias secretadas por macrófagos tales como IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-8 y óxido nítrico (NO), especies reactivas de oxígeno, lípidos reactivos y autoanticuerpos en sujetos que padecen Diabetes Mellitus Tipo I.

15 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de (i) eicosanoides (8-isoprostano), (ii) factor activador de plaquetas, (iii) aminas y cininas biogénicas, (iv) péptidos derivados del complemento, péptidos quimiotácticos, citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-16, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1), (v) neuropéptidos, y (vi) metabolitos reactivos de oxígeno y nitrógeno en sujetos que padecen EII. Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de autoanticuerpos Interferón IFN- $\gamma$ , interleucina IL-18, IL-6 e IL-1 $\beta$ , así como de fragmentos de complemento (es decir, C3a des Arg), especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y lípidos en un sujeto que padece LES.

20 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una restauración de los niveles apropiados de citocinas proinflamatorias: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-12, e IL-10 en un sujeto que padece MS.

25 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de (i) eritropoyesis, lo que conduce a anemia (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-13, TGF- $\beta$ 1), (ii) angiogénesis que facilita crecimiento tumoral (VEGF, EGF, bFGF), (iii) progresión tumoral y metástasis (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), así como también caquexia (TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ) en un sujeto que padece cáncer.

30 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de TGF- $\beta$ 1 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  IFN- $\gamma$ , moléculas nefrotóxicas tales como ácido úrico, hemoglobina libre, PCR y lípidos activos (es decir, 8-isoprostano), oxígeno y nitrógeno en un sujeto que padece ERC.

35 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de colesterol, triglicéridos, LDL, VLDL, ox-LDL, otros lípidos biológicamente activos y mediadores proinflamatorios tales como proteína C reactiva (CRP) y citocinas, particularmente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y sus precursores en un sujeto que padece una enfermedad cardiovascular.

40 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de endotoxinas, exceso de NO y mediadores inflamatorios: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, CRP, MCP-1, MIP -1 $\alpha$  en un sujeto que padece SIRS y/o choque séptico.

45 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de endotoxinas, exceso de NO y mediadores inflamatorios en un sujeto que padece una quemadura.

50 Por ejemplo, las metodologías y composiciones descritas en la presente memoria pueden dar como resultado una reducción del nivel de toxinas circulantes que son dañinas para el SNC, particularmente amoníaco (NH<sub>3</sub>), marcaptanos y fenolina en sujetos con que padecen encefalopatía hepática.

55 En una realización, la afección médica es una enfermedad autoinmunitaria del tipo descrito en la presente memoria y el fluido corporal comprende plasma sin componentes celulares de sangre. En tales realizaciones, el sujeto puede colocarse en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo y una columna única que contiene el tipo descrito en la presente memoria para permitir que el fluido corporal (p. ej., plasma sin componentes sanguíneos) del sujeto fluya hacia un puerto de entrada del dispositivo. El aparato extracorpóreo puede tener una única columna situada en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con una mezcla de un SCP bimodal compatibilizado desinfectado, una resina aniónica compatibilizada desinfectada y una resina catiónica compatibilizada desinfectada. En tales realizaciones, el porcentaje de SCP bimodal compatibilizado desinfectado en la mezcla puede oscilar entre aproximadamente 45% y aproximadamente 65%; el porcentaje de resina aniónica compatibilizada desinfectada puede variar de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%; y el porcentaje de resina catiónica compatibilizada y desinfectada puede oscilar entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% en función del peso total de la mezcla.

60 En una realización, la afección médica es un trastorno neoplásico, un SIRS o una enfermedad similar a SIRS del tipo

descrito en la presente memoria y el fluido corporal comprende plasma sin componentes celulares sanguíneos. En tales realizaciones, el sujeto puede colocarse en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo y una columna única que contiene el tipo descrito en la presente memoria para permitir que el fluido corporal (p. ej., plasma sin componentes sanguíneos) del sujeto fluya hacia un puerto de entrada del dispositivo. El aparato extracorpóreo puede tener una única columna situada en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con una mezcla de un SCP bimodal compatibilizado desinfectado, una resina aniónica compatibilizada desinfectada y una resina catiónica compatibilizada desinfectada. En tales realizaciones, el porcentaje de SCP bimodal compatibilizado desinfectado en la mezcla puede oscilar entre aproximadamente 45% y aproximadamente 65%; el porcentaje de resina aniónica compatibilizada desinfectada puede oscilar entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20%; y el porcentaje de resina catiónica compatibilizada y desinfectada puede oscilar entre aproximadamente 15% y aproximadamente 25% en función del peso total de la mezcla.

En una realización, la afección médica es una toxicosis, una sobredosis de veneno o una sobredosis de fármacos del tipo descrito en la presente memoria y el fluido corporal comprende plasma sin componentes celulares de la sangre. En tales realizaciones, el sujeto puede colocarse en comunicación de fluido con un aparato extracorpóreo y una columna única que contiene el tipo descrito en la presente memoria para permitir que el fluido corporal (p. ej., plasma sin componentes sanguíneos) del sujeto fluya hacia un puerto de entrada del dispositivo. El aparato extracorpóreo puede tener una sola columna situada en el aparato para permitir el contacto del fluido corporal entrante con un SCP bimodal compatibilizado y desinfectado.

En la presente memoria, "una reducción del nivel" se refiere a una disminución en la cantidad de mediadores de enfermedad presentes en el líquido corporal de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% en función del nivel de mediadores de la enfermedad presentes en el líquido corporal antes del tratamiento extracorpóreo. Alternativamente, la reducción puede ser de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, o alternativamente de aproximadamente 30% a aproximadamente 80%.

El efecto del tratamiento de una afección médica, en términos de progresión del estado de la enfermedad, puede controlarse mediante cualquier metodología adecuada. Por ejemplo, el nivel y las cantidades de uno o más de los mediadores de enfermedad descritos en la sangre de los sujetos se pueden determinar y controlar durante el curso del tratamiento con las metodologías descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, la eliminación de mediadores de trastornos autoinmunitarios, metabólicos, inflamatorios, degenerativos y neoplásicos, así como de mediadores de enfermedades por envenenamientos y sobredosis de fármacos se puede determinar mediante métodos inmunológicos tales como HPLC, espectroscopia EPR, inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) y espectrofotometría, o combinaciones de los mismos. La mejora del sujeto también puede evaluarse clínicamente utilizando métricas como, pero no limitadas a, temperatura corporal, parámetros hemodinámicos (presión arterial, presión del pulso, ECG) y signos generales de mejora. Por ejemplo, las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria pueden dar como resultado la reducción o inhibición del SIRS que se desarrolla debido a la producción de una "tormenta de citocinas". La reducción o inhibición del SIRS se puede evaluar mediante la determinación del nivel de proteína C reactiva (PCR) en el sujeto. En otra realización, las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria pueden dar como resultado la mejora en la hipotensión asociada a SIRS. En otra realización, las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria pueden dar como resultado la mejora del estado general de salud del sujeto con SIRS según se evalúa mediante mediciones de la función del órgano tal como, entre otras, la función respiratoria, la función renal y la función hepática. En otra realización, las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria pueden dar como resultado la mejora del funcionamiento inmunológico del sujeto con enfermedad autoinmunitaria según se evalúa mediante ensayos de inmunofunción convencionales tales como un recuento completo de células sanguíneas con diferencial. En otra realización, las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria pueden dar como resultado la mejora de la salud general del sujeto con cáncer según se evalúa por la disminución de la morbilidad de una población de sujetos y una mayor incidencia de la supervivencia del sujeto. En otra realización, las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria pueden dar como resultado la destoxificación de sujetos expuestos a toxinas, venenos y fármacos. En una realización, un método de la presente descripción comprende la limpieza extracorpórea de fluidos corporales de un sujeto que padece una afección médica del tipo descrito en la presente memoria. Más específicamente, se relaciona con la eliminación de mediadores, toxinas, venenos y medicamentos asociados a enfermedades que pueden permitir que un sujeto se recupere.

En una realización, la presente descripción abarca una composición de tres componentes para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, una afección de Clase A o una afección de Clase 1 en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio aniónico y el tercer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico. El tipo y las razones relativas de los materiales en cada componente se han descrito en la presente memoria. En una realización, los componentes de la composición están dispuestos dentro de columnas separadas, como las que se encuentran en un aparato extracorpóreo del tipo representado en la Figura 1. Por lo tanto, los componentes individuales de la composición pueden no entrar en contacto físicamente entre sí; un fluido corporal (p. ej., sangre completa) puede

entrar en contacto con cada componente como se describe en la presente memoria.

### Ejemplo

- 5 Habiéndose descrito en general el objeto de la presente descripción, los siguientes ejemplos se proporcionan como realizaciones particulares de la descripción y para demostrar la práctica y sus ventajas. Se entiende que los ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que limiten la memoria descriptiva o las reivindicaciones que se deben seguir de ninguna manera.

#### 10 Ejemplo Uno

Se investigó la eliminación de mediadores de enfermedades autoinmunitarias utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Dos formulaciones de carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP - 125/250 y 250/500) con resina de intercambio aniónico (AER - UNOsphere Q Media, Bio-Rad, Hercules, CA) y resina de intercambio catiónico (CER - UNOsphere S Media (Bio -Rad, Hercules, CA) se llevaron a un grado farmacéutico utilizando métodos de desinfección y eliminación de sólidos particulados finos validados descritos en la presente memoria. A continuación, se empaquetaron SCP, AER y CER en dispositivos de adsorción de tamaños que representan un modelo a escala 36 veces menor del circuito extracorpóreo humano promedio (ECMO). Antes de la prueba, los adsorbentes se trataron/recubrieron con una solución que contenía dextrano al 1% en NaCl al 09% y heparina HMW de 3.000U, y se cargaron con 76 mL de plasma congelado humano enriquecido de nueva aportación, calentado a 37°C. Antes del enriquecimiento la sangre del plasma humano congelado de nueva aportación se filtró utilizando un filtro Pall de 20 µm, que se desconectó durante la prueba. En el experimento extracorpóreo, la contrapresión determinó el caudal generado por una bomba peristáltica. El muestreo se realizó a las 0, 1 y 4 horas. Los cartuchos que contenían material SCP/AER/CER se orientaron verticalmente. Los experimentos se realizaron por duplicado. El plasma humano congelado de nueva aportación se enriqueció con citocinas inflamatorias: TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, TGF-β 1, INF-γ) y gamma globulinas (Sigma Aldrich, St. Louis, MO: que contenía IgG e IgM), que simulan estados de enfermedad autoinmunitaria.

Las citocinas/quimiocinas (TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, TGF-β1, INF-γ) se evaluaron mediante el Multi-Analyte Custom ELISArray Kit (CELISA-CMEH0400A, QIAGEN Inc., Valencia, CA). Este ELISArray Kit fue diseñado para estudiar un panel específico de citocinas o quimiocinas implicadas en la autoinmunidad, la inflamación o la biología de células T en el sobrenadante de cultivo celular, suero o plasma. El ELISA se realizó de acuerdo con el protocolo especificado por el fabricante. El ELISA se leyó utilizando el lector de ELISA de microplacas Bio-Rad (Modelo 3550-UV, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) y se calculó utilizando el soporte lógico Microplate Manager Software versión 2.2 (Bio-Rad Laboratories). Las concentraciones de gammaglobulina se establecieron con el disco reactivo Piccolo General Chemistry 13 y se confirmaron mediante inmunodifusión radial. Los resultados, representados en las Figuras 3 y 4, demuestran que la combinación de SCP/AER/CER eliminó de manera eficaz todos los mediadores relevantes de enfermedades autoinmunitarias, globulinas y citocinas.

#### 40 Ejemplo Dos

Se investigó la eliminación de mediadores de enfermedades similares a SIRS utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Dos formulaciones de carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP - 125/250 y 250/500) con resina de intercambio aniónico (AER) y resina de intercambio catiónico (CER) se llevaron a grado farmacéutico utilizando métodos de desinfección y eliminación de sólidos particulados finos validados como se describe en la presente memoria. A continuación, se empaquetaron SCP, AER y CER en dispositivos de adsorción en tamaños que representan un modelo a escala 36 veces menor del circuito extracorpóreo humano promedio (ECMO). Antes de la prueba, los adsorbentes se trataron/recubrieron con una solución que contenía dextrano al 1% en NaCl al 09% y heparina HMW de 3.000 U y se cargaron con 76 mL de plasma congelado humano enriquecido de nueva aportación, calentado a 37°C. Antes del enriquecimiento, la sangre del plasma congelado humano de nueva aportación se filtró utilizando un filtro Pall de 20 µm, que se desconectó durante la prueba. En el experimento extracorpóreo, la contrapresión determinó el caudal generado por una bomba peristáltica. El muestreo se produjo a las 0, 1 y 4 horas. Los cartuchos que contenían material SCP/AER/CER se orientaron verticalmente. Los experimentos se realizaron por duplicado. El plasma congelado humano de nueva aportación se enriqueció con endotoxina (Sigma-Aldrich), peróxido de hidrógeno (Sigma-Aldrich), nitrito (Sigma-Aldrich), nitrato (Sigma-Aldrich), 8-isoprostano (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), Zymosan (Sigma Chemical) para activar una vía alternativa del complemento y generar C3a des Arg, y citocinas inflamatorias (QIAGEN, Inc., Valencia, CA): TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, MIP-1α, MCP-1 TGF-β 1, INF-γ), que simulan el estado de enfermedad similar a SIRS.

Las citocinas/quimiocinas (TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, MIP-1α, MCP-1 TGF-β 1, INF-γ) se evaluaron mediante el Multi-Analyte Custom ELISArray Kit (CELISA-CMEH0400A, QIAGEN Inc., Valencia, CA). Este ELISArray Kit fue diseñado para estudiar un panel específico de citocinas o quimiocinas implicadas en la autoinmunidad, la inflamación o la biología de células T en el sobrenadante de cultivo celular, suero o plasma. El ELISA se realizó de

acuerdo con el protocolo especificado por el fabricante. El ELISA se leyó utilizando el lector de ELISA de microplacas Bio-Rad (modelo 3550-UV, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) y se calculó utilizando el soporte lógico Microplate Manager Software versión 2.2 (Bio-Rad Laboratories).  $\text{NO}_2/\text{NO}_3 = \text{NO}$  y las concentraciones de 8-isoprostano  $\text{PGF}2\alpha$  se establecieron con el Cayman Chemical Nitrate/Nitrite Assay Kit y el KIT EIA de 8-isoprostano, respectivamente. Las endotoxinas (LPS) se evaluaron con el Kit de Análisis de Producto Lisado de Amebocitos de Limulus QCL-1000. El complemento C3a des Arg se evaluó con el Kit de ELISA de Abcam (EE. UU.). El  $\text{H}_2\text{O}_2$  se midió utilizando el método espectrofotométrico. Los resultados de la separación de las moléculas diana se presentan en las Figuras 5 a 10. Los resultados mostraron que la combinación de SCP/AER/CER es eficaz para eliminar los mediadores de enfermedad de tipo SIRS.

#### Ejemplo Tres

Se investigó la eliminación de mediadores de enfermedades neoplásicas utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Dos formulaciones de carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP - 125/250 y 250/500) con resina de intercambio aniónico (AER) y resina de intercambio catiónico (CER) se llevaron a grado farmacéutico utilizando métodos de desinfección y eliminación de sólidos particulados finos validados como se describe en la presente memoria. A continuación, se empaquetaron SCP, AER y CER en dispositivos de adsorción en tamaños que representan un modelo a escala 36 veces menor del circuito extracorpóreo humano promedio (ECMO). Antes de la prueba, los adsorbentes se trataron/recubrieron con una solución que contenía dextrano al 1% en NaCl al 09% y heparina HMW de 3.000 U, y se cargaron con 76 mL de plasma congelado humano enriquecido de nueva aportación, calentado a 37°C. Antes del enriquecimiento, la sangre del plasma congelado humano de nueva aportación se filtró utilizando un filtro Pall de 20  $\mu\text{m}$ , que se desconectó durante la prueba. En el experimento extracorpóreo, la contrapresión determinó el caudal generado por una bomba peristáltica. El muestreo se produjo a las 0, 1 y 4 horas. Los cartuchos que contenían material SCP/AER/CER se orientaron verticalmente. Los experimentos se realizaron por duplicado. El plasma congelado humano de nueva aportación se enriqueció con citocinas inflamatorias y factores de crecimiento (QIAGEN, Inc., Valencia, CA):  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, INF- $\gamma$ , VEGF, ECF, FGF- $\beta$ ), que simulan angiogénesis, anemia y caquexia relacionadas con el cáncer.

Las citocinas/quimiocinas/factores de crecimiento ( $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, INF- $\gamma$ , VEGF, ECF, FGF- $\beta$ ) se evaluaron mediante el Multi-Analyte Custom ELISArray Kit (CELISA-CMEH0400A, QIAGEN Inc., Valencia, CA). Este Kit ELISArray fue diseñado para estudiar un panel específico de citocinas o quimiocinas implicadas en la autoinmunidad, la inflamación o la biología de células T en el sobrenadante de cultivo celular, suero o plasma. El ELISA se realizó de acuerdo con el protocolo especificado por el fabricante. El ELISA se leyó utilizando el lector ELISA de microplacas Bio-Rad (Modelo 3550-UV, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) y se calculó utilizando el soporte lógico Microplate Manager Software versión 2.2 (Bio-Rad Laboratories). Los resultados de la separación de las moléculas diana se presentan en las Figuras 11 y 12. Los resultados demuestran que la combinación de SCP/AER/CER elimina de manera eficaz los mediadores investigados de la angiogénesis, la anemia y la caquexia relacionadas con el cáncer.

#### Ejemplo Cuatro

Se investigó la eliminación de toxina-bilirrubina endógena utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Dos formulaciones de carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP 125/250 y 250/500) se llevaron a grado farmacéutico utilizando métodos de desinfección y eliminación de sólidos particulados finos validados como se describe en la presente memoria. A continuación, el SCP se empaquetó en dispositivos de adsorción en tamaños que representan un modelo a escala 36 veces menor del circuito extracorpóreo humano promedio (ECMO). Antes de la prueba, los adsorbentes se trataron/recubrieron con una solución que contenía dextrano al 1% en NaCl al 09% y heparina HMW de 3.000U (heparina, inyección de sodio) y se cargaron con 76 mL de plasma congelado humano enriquecido de nueva aportación, calentado a 37°C. Antes del enriquecimiento, se el plasma congelado humano de nueva aportación se filtró utilizando un filtro Pall de 20  $\mu\text{m}$ , que se desconectó durante la prueba. En el experimento extracorpóreo, la contrapresión determinó el caudal generado por una bomba peristáltica. El muestreo se realizó a las 0, 1 y 4 horas. Los cartuchos que contenían material SCP se orientaron verticalmente, los experimentos se realizaron por duplicado, se enriqueció plasma congelado humano de nueva aportación con bilirrubina, se evaluó la bilirrubina directa utilizando el Piccolo Hepatic Functiona Panel Reagent Disc (Abaxis). Los resultados demuestran que el SPC es un sorbente eficaz para la eliminación del exceso de bilirrubina del plasma humano.

En consideración al uso de tecnología de limpieza de sangre completa, a menos que se indique lo contrario, los Ejemplos 5-8 se llevaron a cabo utilizando muestras de sangre completa.

#### Ejemplo Cinco

Se investigó la eliminación de fármacos y venenos utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Dos formulaciones de carbono sintético mesoporoso/microporoso (SCP 125/250 y 250/500) se

llevaron a grado farmacéutico utilizando los métodos de desinfección y eliminación de sólidos particulados finos validados descritos en la presente memoria. A continuación, el SCP se empaquetó en dispositivos de adsorción en tamaños que representan un modelo a escala 36 veces menor del circuito extracorpóreo humano promedio (ECMO). Antes de la prueba, los adsorbentes se trataron/recubrieron con una solución que contenía dextrano al 1% en NaCl al 09% y heparina HMW de 3.000U (heparina, inyección de sodio y se cargaron con 76 mL de sangre humana enriquecida, calentada a 37°C. Antes del enriquecimiento la sangre humana se filtró utilizando un filtro Pall de 20 µm, que se desconectó durante la prueba. En el experimento extracorpóreo, la contrapresión determinó el caudal generado por una bomba peristáltica. El muestreo se realizó a las 0, 1 y 4 horas. Los cartuchos que contienen SCP se orientaron verticalmente. Los experimentos se realizaron por duplicado. La sangre completa humana, se enriqueció con Acetaminofeno, Hidrocodona, Hidromorfona, Oxidodona, Hidrocodona, Fentanilo, Gentamicina, Vancomicina, Ibuprofeno, Radiocontract Opriray 350, y etanol. El Acetaminofeno, la Hidrocodona, la Hidromorfona, la Oxidodona, la Hidrocodona, el Fentanilo, la Gentamicina, la Vancomicina y el Ibuprofeno fueron evaluados en Any Lab Test Now, Sioux Falls, SD. El radiocontraste y los aclaramientos de etanol se establecieron mediante métodos espectrofotométricos. Los resultados de los aclaramientos de fármacos y toxinas se presentan en las Figuras 14-17 y en las Tablas 1 y 2. Los resultados demuestran que el SCP eliminó eficazmente los fármacos y toxinas de la sangre humana.

Tabla 1

Parámetro	Ronda Extracorpórea Núm, 1			Ronda Extracorpórea Núm, 2		
	Valor de Referencia	1 hr (% de disminución)	4 hr (% de disminución)	Valor de Referencia	1 hr (% de disminución)	4 hr (% de disminución)
Radiocontraste	2,010	0,177	0,000	2,030	0,175	0,073
	0	91,2%	100%	0	91,3%	96,4%

20

Tabla 2

Parámetro	Ronda Núm. 1									
	0 horas Valor de Referencia	0 horas	1 hora Valor de Referencia	1 hora	1 hora (% disminución)	4 horas Valor de Referencia	4 horas	4 horas (% disminución)	24 horas	24 horas (% disminución)
Etanol	0,223	0,226	0,251	0,023	89,82%	0,204	-0,026	100%	0,049	78,32%

Parámetro	Ronda Núm. 2									
	0 horas Valor de Referencia	0 horas	1 hora Valor de Referencia	1 hora	1 hora (% disminución)	4 horas Valor de Referencia	4 horas	4 horas (% disminución)	24 horas	24 horas (% disminución)
Etanol	0,223	0,212	0,248	0,015	92,92%	0,208	-0,015	100%	0,041	80,66%

Ejemplo Seis

Se investigó la eliminación de mediadores seleccionados de trastornos autoinmunitarios, neoplásicos y similares a SIRS utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Dos formulaciones de carbono sintético mesoporoso/microporoso (125/250 y 250/500) se llevaron al grado farmacéutico utilizando la desinfección validada y los métodos de eliminación de sólidos particulados finos descritos en la presente memoria. A continuación se utilizaron esferas de carbono sintéticas mesoporosas/microporosas en el protocolo de prueba de agitación idéntico al descrito en los Ejemplos 1 a 5, o se empaquetaron en dispositivos de adsorción en tamaños que representan un modelo a escala 30 veces menor del modelo del circuito extracorpóreo humano promedio (ECMO). Antes de la prueba, las esferas de carbono se trataron/recubrieron con una solución que contenía dextrano al 1% en NaCl al 09% y heparina HMW de 3.000 U, y más tarde en el experimento de agitación combinado con 15 mL de sangre humana enriquecida o en un experimento extracorpóreo se cargaron con 76 mL de sangre completa humana enriquecida de nueva aportación, calentada a 37°C. Antes del enriquecimiento, la sangre humana completa se filtró utilizando un filtro Pall de 20 µm, que se desconectó durante la prueba. En el experimento extracorpóreo, la contrapresión determinó el caudal generado por una bomba peristáltica. En ambos experimentos, el muestreo se produjo a las 0, 1 y 4 horas. En los experimentos de agitación, los tubos que contenían esferas de carbono se mezclaron horizontalmente, y en los experimentos extracorpóreos, los cartuchos que contenían adsorbentes de carbono se orientaron verticalmente.

En ambos experimentos, realizados por duplicado, la sangre completa humana se enriqueció con citocinas inflamatorias (TNF-α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TGF-β1), endotoxina, NO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, imitando el estado de enfermedad. Las citocinas/quimiocinas (TNF-α, IL-1 β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TGF-β1, INF-γ) se evaluaron mediante el Multi-Analyte Custom ELISArray Kit (CELISA -CMEH0400A, QIAGEN Inc., Valencia, CA). Este Kit ELISArray fue diseñado para estudiar un panel específico de citocinas o quimiocinas implicadas en la autoinmunidad, la inflamación o la biología de células T en el sobrenadante de cultivo celular, suero o plasma. El ELISA se realizó de acuerdo con el protocolo especificado por el fabricante. El ELISA se leyó utilizando el lector ELISA de microplacas



5 Bio-Rad (Modelo 3550-UV, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) y se calculó utilizando el soporte lógico Microplate Manager Software versión 2.2 (Bio-Rad Laboratories). Se establecieron las concentraciones de NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> = NO después de que el etilo se estableciera con el Cayman Chemical Nitrate/Nitrite Assay Kit. Las endotoxinas (LPS) se evaluaron con el Kit de Análisis de Producto Lisado de Amebocitos de Limulus QCL-1000 (Núm. de Producto 50-647U, BioWhittaker, Walkersville, MD). La PCR se estimó utilizando el kit de diagnóstico comercial de SIGMA Diagnostics (Núm. de Procedimiento 371-A, St. Louis, MO). El peróxido de hidrógeno se analizó espectrofotométricamente. Los resultados de las separaciones de las moléculas diana se presentan en las Tabla 3 - 14 para las pruebas extracorpóreas y en las Tablas 3A - 14A para las pruebas de agitación. Los resultados sugieren que el SCP mesoporoso/microporoso es eficaz en la eliminación de mediadores de enfermedad responsables de trastornos autoinmunitarios, similares a SIRS, supresión del sistema inmunitario, hipotensión y MOF. Las esferas de carbono sintético, ya sea en condiciones experimentales, extracorpóreas o de agitación, mostraron una eficacia de limpieza similar hacia estos mediadores de la enfermedad.

Tabla 3

Interferón Gamma (Circuito Extracorpóreo)			
Ronda 1			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	87,31	6,635	-
1	25,29	1,922	589,1
4	27,69	2,105	566,2

15

Tabla 3A

Interferón Gamma (Agitación)			
Ronda 1			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	86,70	1,300,5	-
1	28,90	433,5	548,7
4	28,9	433,5	548,7

Tabla 4

CRP (Circuito Extracorpóreo)		
Ronda 1		
Tiempo (hr)	mg/dL de sangre completa	% de disminución
0	2,01	-
1	0,157	92,2
4	0,377-	81,2

Tabla 4A

CRP (Agitación)		
Ronda 1		
Tiempo (hr)	mg/dL de sangre completa	% de disminución
0	2,29	-
1	0,472	79,4
4	0,251	89,03

20

ES 2 727 153 T3

Tabla 5

Endotoxina (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	EU/mL sangre completa	EU/76 mL de sangre completa	UE por g de sorbente	Tiempo (hr)	EU/mL sangre completa	EU/76 mL de sangre completa	UE por g de sorbente
0	0,747	58,82	-	0	0,755	57,38	-
1	0,205	15,58	5,405	1	0,190	14,47	5,364
4	0,178	13,53	5,661	4	0,175	13,32	5,507

Tabla 5A

Endotoxina (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	EU/mL sangre completa	EU/15 mL sangre completa	UE por g de sorbente	Tiempo (hr)	EU/mL sangre completa	EU/15 mL sangre completa	UE por g de sorbente
0	0,831	12,46	-	0	0,757	11,359	-
1	0,262	3,926	5,401	1	0,228	3,426	4,989
4	0,102	1,537	6,913	4	0,173	3,595	5,547

Tabla 6

TGF-β1 (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	1.303.5	99.066	-	0	1.291	98.116	-
1	1.149.3	87.346	1.465	1	1.081	82.156	1.995
4	778,95	59.200	4.983	4	738,1	56.095	5.252

Tabla 6A

TGF-β1 (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	1.249	18.735	-	0	1.303	19.545	-
1	855	12.825	3.740	1	950,2	14.253	3.349
4	783	11.745	4.424	4	768,4	11.520	5.063

ES 2 727 153 T3

Tabla 7

TNF- $\gamma$ (Circuito Extracorpóreo)				
Ronda 1		Ronda 2		
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)
0	1.898,9	144.323	-	0
1	1.506,2	114.469	3.731,7	1
4	825,4	62.735	10.198,7	4

Tabla 7a

TNF- $\alpha$ (Agitación)				
Ronda 1		Ronda 2		
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)
0	2.007,1	30.106,5	-	0
1	1.614,3	24.214,5	3.729,1	1
4	681,5	10.222,8	12.584,6	4

Tabla 8

IL-4 (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	54,29	4.125,8	-	0	40,83	3.103,16	-
1	48,99	3.723,8	50,25	1	37,54	2.853,04	31,26
4	38,69	2.940,7	148,1	4	32,92	2.501,84	75,16

Tabla 8A

IL-4 (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	71,03	1.065,5	-	0	76,23	1.143,4	-
1	66,41	996,23	43,84	1	76,23	1.143,4	0
4	62,37	935,59	82,22	4	62,37	935,59	131,52

Tabla 9

IL-6 (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	5.467,8	415.550	-	0	4.619,4	351.080	-
1	2.835,5	215.500	25.006	1	3.308,1	251.420	12.450
4	1.473,9	112.020	37.941	4	1.551,4	117.910	29.150

ES 2 727 153 T3

Tabla 9A

IL-6 (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	4.958,5	74.378	-	0	4.673	70.105	-
1	1.944,6	29.169	28.610	1	1.696	25.450	28.260
4	999,4	14.991	37.590	4	859	12.899	36.210

Tabla 10

IL-8 (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	2.139	162.576	-	0	2.366	179.845	-
1	1.816	138.036	3.067,5	1	1.728,1	131.333	6.064
4	1.388	105.540	7.129,5	4	1.367,8	103.953	9.486

Tabla 10A

IL-8 (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	1.955,3	29.329	-	0	2.054	30.809	-
1	1.204,8	18.072	7.125	1	1.432	21.481	5.904
4	837,1	12.556	10.615	4	734	11.010	12.531

Tabla 11

IL-10 (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	3.004	228.304	-	0	2.381,8	181.017	-
1	997	75.772	19.066	1	675,7	51.353	16.208
4	343,8	26.129	25.272	4	169,5	12.882	21.017

Tabla 11A

IL-10 (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	3.214	48.210	-	0	3.240	48.600	-
1	1.767,6	26.514	13.732	1	1.751,1	26.266	14.135
4	723,2	10.848	23.647	4	621,2	9.318	24.862

Tabla 12

IL-1 $\beta$ (Circuito Extracorpóreo)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/76 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	154,52	11.743,5	-	0	150,65	11.449	-
1	84,98	6.458,5	660	1	88,84	6.752	587,1
4	0	0	1.467,9	4	0	0	1.431,1

Tabla 12A

IL-1 $\beta$ (Agitación)							
Ronda 1				Ronda 2			
Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente	Tiempo (hr)	pg/mL de sangre completa	pg/15 mL de sangre completa	pg por g de sorbente
0	118,98	1.784,7	-	0	122,06	1.831,02	-
1	42,58	638,71	725	1	50,75	761,20	677,1
4	7,72	115,8	1.056,2	4	4,63	69,53	1.114,8

Tabla 13

Óxido Nítrico (NO = NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> ) (Circuito Extracorpóreo)		
Ronda 1		
Tiempo (hr)	sangre completa	% de disminución
0	255,4	-
1	0,501	95,0
4	0,000-	100

Tabla 13A

Óxido Nítrico (NO = NO <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub> ) (Agitación)		
Ronda 1		
Tiempo (hr)	sangre completa	% de disminución
0	252,3	-
1	100,9	60,0
4	35,7	85,8

Tabla 14

Peróxido de Hidrógeno (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) (Circuito Extracorpóreo)		
Ronda 1		
Tiempo (hr)	nM sangre completa	% de disminución
0	235,7	-
1	85,8	63,6
4	27,9	88,2

Tabla 14A

Peróxido de hidrógeno (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) (Agitación)		
Ronda 1		
Tiempo (hr)	nM sangre completa	% de disminución
0	9,70	-
1	0,157	92,2
4	0,000-	100

## 5 Ejemplo Siete

Se investigó la eliminación de mediadores seleccionados de trastornos autoinmunitarios, similares a SIRS, trastornos neoplásicos y parámetros fisiológicos utilizando las composiciones y metodologías descritas en la presente memoria. Se sometieron a ensayo SCP 125 y 250, AER y CER deshidratados (en proporciones en peso de: 50%. 20%. 20%, 10%, respectivamente) en formas estériles (grado farmacéutico) para la eliminación de moléculas diana seleccionadas en afecciones autoinmunitarias, similares a SIRS y neoplásicas. Después del envasado, el material cromatográfico se cebó con Dextrano 40 de LMW al 1% en NaCl al 0,9%. A continuación, la columna se conectó con el circuito extracorpóreo cargado de plasma sanguíneo humano enriquecido. La limpieza extracorpórea de sangre total se realizó durante 4 horas. Las muestras se recolectaron a las 0, 1 y 4 horas y se sometieron a análisis, como se ha descrito en los Ejemplos anteriores. Además, los parámetros fisiológicos se establecieron utilizando el Abaxis Piccolo Xpress Chemistry Analyzer e IRMA TruPoint Blood Analysis System. Los resultados de estos análisis se presentan en la Tabla 15. Los resultados demuestran que la formulación de los adsorbentes, que contiene SCP/AER/CER, fue eficaz en la eliminación de todos los mediadores investigados de enfermedades autoinmunitarias, similares a SIRS y neoplásicas. El efecto sobre los mediadores fisiológicos fue mínimo.

20

Tabla 15

Mediadores de enfermedad seleccionados (expresados por gramo de peso deshidratado)						
Parámetro	Circuito a escala 36 veces menor; Columna de 4 adsorbentes (SCP/AER/CER) Ronda Núm, 1			Circuito a escala 36 veces menor; Columna de 4 adsorbentes (SCP/AER/CER) Ronda Núm, 1		
	Valor de Referencia	1 hora	4 hora	Valor de Referencia	1 hora	4 hora
TNF $\alpha$ (pg/mL)	981	82,98	40,1	-	-	-
TNF $\alpha$ (pg/g adsorbente)	0	8,531,2	8,938,5	-	-	-
IL-6 (pg/mL)	312,07	67,3	53,0	293,1	45,1	37,6
IL-6 (pg/g adsorbente)	0	2,325,3	2,461,2	0	2,356	2,427,2
IL-8 (pg/mL)	111,26	49,34	46,32	106,2	67,96	63,58
IL-8 (pg/g adsorbente)	0	585,4	617	0	283,3	404,9
IL-10 (pg/mL)	148,5	45,76	21,72	189,6	46,92	37,6
IL-10 (pg/g adsorbente)	0	976,0	1,204,4	0	1,355,5	1,444
TGF $\beta$ 1 (pg/mL)	775,3	40,0	0,0	869,2	16,7	0,0
TGF $\beta$ 1 (pg/g adsorbente)	0	6,985	7,365	0	8,098	8,257
Endotoxina (EU/mL)	0,655	0,138	0,040	0,943	0,204	0,103
Endotoxina (EU/g adsorbente)	0	4,91	5,84	0	7,02	7,98
Albúmina (g/dL)	1,1	1,6	1,7	1,1		
ALT (U/L)	8	8	<5	9		
Amilasa (U/L)	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Calcio (mg/dL)	<4,0	<4,0	<4,0	<4,0	<4,0	<4,0
PHOS (mg/dL)	3,8	4,7	4,4	3,6	4,7	4,4
Glucosa (mg/dL)	11	21	21	<10	21	21
Sodio (mmoles/L)	148	145	146	146	145	146
Potasio (mmoles/L)	3,9	4,1	4,2	2,8	4,1	4,2
Proteína Total (g/dL)	2,7	3,1	3,0	2,7	3,1	3,0

## Ejemplo Ocho

- 5 Este estudio, que recibió la autorización del TTUHSC IACUC (Protocolo Núm. 13003), fue diseñado para investigar la seguridad del tratamiento con dispositivos de adsorción del tipo descrito en la presente memoria en un modelo de perro. Los animales experimentales se sometieron a un tratamiento extracorpóreo de seis horas con dispositivos que contenían SCP solo o 4 adsorbentes: SCP - carbono sintético 125 y 250, Medios AER - Q y Medios CER - S
- 10 utilizados en proporciones de peso deshidratado: 50%, 20%, 20%, 10%, respectivamente. Los dispositivos de adsorción fueron estériles, libres de pirógenos y altamente hemo-biocompatibles.

El estudio en animales se diseñó para obtener información sobre el rendimiento clínico de los dispositivos de adsorción en perros sanos anestesiados. Este estudio determinó el efecto de los dispositivos de adsorción durante 6 horas sobre: (1) hemodinámica; (2) parámetros hematológicos; (3) parámetros analíticos de química sanguínea; y (4)

anatomohistopatología. Los datos fueron recolectados en:

- 5 (i) Valor de referencia después de la inducción de la anestesia/colocación del catéter y antes del tratamiento extracorpóreo. Los datos de laboratorio para los valores de referencia consistieron en: AST, ALT, LD, ALP, Albúmina, Globulinas, Amoníaco, ácido láctico, proteína total, bilirrubina, pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, N/A<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, iCa<sup>++</sup>, tCa, TCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, BEb, BEecf, tCa, Mg, BUN y Creatinina, Glucosa, hemograma completo (Hg, Hct, RBC, WBC, diferencial y plaquetas), panel de coagulación: aPTT, PT, INR, Dímero D y fibrinógeno, seguimiento hemodinámico; signos vitales Q15 min/hemodinámica Q30 min (presión arterial: media, Sistólica/Diastólica, saturación de oxígeno y temperatura); hemodinámica (PAP, PCWP, CVP, CO, PVR y SVR), y caudal urinario,
- 10 (ii) durante el tratamiento a los: 30 min, 60 min, 120 min, 180 min, 240 min, 300 min y 360 min (algunos parámetros, incluida la hemodinámica, también se midieron a los 15 minutos, 90 min y 150 min), AST, ALT, LD, ALP, Albúmina, Amoníaco, ácido láctico, proteína total, pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, N/A<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, iCa<sup>++</sup>, tCa, TCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, BEb, BEecf, tCa, Mg, BUN y Creatinina, Glucosa, hemograma completo (Hg, Hct, RBC, WBC, diferencial y plaquetas), panel de coagulación: aPTT, PT, INR, Dímero D y fibrinógeno, seguimiento hemodinámico; signos vitales Q15 min/hemodinámica Q30 min (presión arterial - M, S/D, saturación de oxígeno y temperatura); hemodinámica (PAP, PCWP, CVP, CO, PVR y SVR) y caudal urinario
- 15 (iii) necropsia posterior al tratamiento y evaluación histopatológica (H y E) de pulmón, hígado, riñón, corazón y tracto GI.

Normas regulatorias

Animales	Normas USDA (Marshall, NY)
Alojamiento de animales en TTUHSC LARC:	Normas GLP
Tratamiento extracorpóreo:	Normas de investigación con elementos GLP.
Hemodinámica:	Normas de investigación con elementos GLP.
Química analítica:	Normas GLP & CLIA
Histopatología:	Normas GLP & CLIA

20 Equipo utilizado:

- (i) Computadora de gasto cardíaco continuo: Q2™ Plus CCO/SO<sub>2</sub> Sistemas de Seguimiento con SvO<sub>2</sub>/ Catéter Swan-Ganz de CCO (HOSPIRA/ICU Medical, Inc.);
- 25 (ii) Monitor de Signos Vitales SurgiVet Advisor® de Múltiples Parámetros (Smiths Medical),
- (iii) Sistema de Diálisis MEDICA (MEDICA),
- (iv) Analizador de Hematología VetScan HM5 (Abaxis)
- (v) Analizador Químico VS2 (Abaxis)
- 30 (vi) Analizador Químico Piccolo Xpress (Abaxis),
- (vii) Sistema de Análisis de Sangre TruPoint IRMA (ITC),
- (viii) CO-Oxímetro de Sangre 682 (Instrumentation Laboratory),
- (ix) Analizador Químico COBAS (Roche),
- (x) Analizador de Coagulación (Roche).

35 Solución de cebado: Dextrano 40 LMW al 10% en Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, Hospira, Inc. NDC 0409-7419-03, Núm. de Lote 25-104-JT

Fluidos I.V.: Normosol R, pH 7.4, Hospira, Inc., NDC 0409-7670-09, Núm. de Lote 27-904-FW; Inyección de Ringer con Lactato añadido USP, Braun, NDC 0264-7750-30, Núm. de Lote J3P532; Inyección de Cloruro de Sodio al 0,9%, USP, BAXTER, NDC 0338-0049-04, Núm. de Lote C920132.

40 El registro de todos los parámetros hemodinámicos permitió una evaluación exhaustiva de los efectos hemodinámicos de los dispositivos de adsorción. Los resultados se presentan en las Tablas 17-31. Un análisis cuidadoso de estos parámetros ilustra que los dispositivos de adsorción no causaron cambios significativos en MAP, CVP, PCWP, PAP, SVR y PVR. El efecto hipovolémico observado a intervalos de tiempo tardíos podría deberse al

45 manejo de líquidos como parte del tratamiento extracorpóreo. En general, los datos hemodinámicos pueden llevar a la conclusión de que los perros toleraron bien el tratamiento extracorpóreo de seis horas con los dispositivos de adsorción, independientemente de las composiciones sorbentes. Los datos de laboratorio sugieren que los dispositivos de adsorción, cuando se utilizaron en un tratamiento extracorpóreo de seis horas, no produjeron ninguna reacción patológica significativa. Estos dispositivos parecen no tener ningún efecto sobre los órganos vitales

50 (enzimas), las células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos) y los factores de coagulación. Ninguno de los dispositivos de adsorción produjo alteraciones en el agua, electrolitos y minerales. Los dispositivos de adsorción no produjeron una pobre oxigenación tisular ni hipoxia tisular. Todos los demás parámetros sometidos a ensayo estuvieron dentro de los intervalos normales, independientemente de las



composiciones de los dispositivos sorbentes. No se observaron anomalías histopatológicas en los órganos vitales (corazón, pulmones, hígado, riñones, tracto GI).

Tabla 16 Datos Hemodinámicos

Dispositivo con Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>HR</b> (b/min)	100	102	100	100	100	95	95	94	94	93	82	96	95	95
<b>BP-S/D</b> (mmHg)	117/78	120/80	118/78	126/73	115/63	119/65	109/65	104/67	102/68	100/68	98/55	86/45	88/50	88/50
<b>BP-M</b> (mmHg)	91	88	89	92	81	83	82	82	78	72	73	60	64	65
<b>CVP</b> (mmHg)	4	4	4	6/5	6	7	11	13	13	13	12	14	13	13
<b>PA - S/D</b> (mmHg)	26/3	26/3	28/4	29/4	27/5	24/10	25/13	27/14	30/15	31/17	27/13	27/13	27/12	26/12
<b>PA-M</b> (mmHg)	10,7	10,7	12	12,3	12,3	14,7	17	18,3	20	21,7	17,7	17,7	17	16,7
<b>PCWP</b> (mmHg)	8	8	8	7	7	3	9	9	9	11	8	9	8	9
<b>CO</b> (L/min)	4,8	4,8	5,6	7,3/5,6	5,6	4,1	4,6	3,6	3,8	4,1	6,0	4,5	4,0	3,8
<b>PVR</b> (dina s cm <sup>-5</sup> )	45	45	57,1	53,7	75,7	228,3	139,1	206,6	231,6	208,8	129,3	154,7	180	162,1
<b>SVR</b> (dina s cm <sup>-5</sup> )	1448	1398	1213	1152	1156	1481	1233	1531	1367	1150	812	817	1019	1093
Caudal Urinario (mL)	150	0	0	0	0	0	12	0	0	0	145	0	0	0

Tabla 17

Dispositivo con SCP/AER/CER Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>HR</b> (b/min)	98	96	93	93	92	90	90	89	90	87	89	90	77	82
<b>BP-S/D</b> (mmHg)	94/52	110/54	110/58	118/65	115/60	105/53	103/53	105/46	105/53	109/53	95/48	102/43	107/53	118/58
<b>BP-M</b> (mmHg)	65	90	75	85	78	64	68	64	70	71	61	61	72	79
<b>CVP</b> (mmHg)	5	4	2	5	10	10	10	10	8	10	13	13	13	13
<b>PA - S/D</b> (mmHg)	34/18	27/8	24/8	22/7	30/18	24/14	24/14	29/17	24/14	29/18	25/16	31/20	32/22	28/18
<b>PA-M</b> (mmHg)	23,3	14,3	13,3	12	22	17,3	17,3	21	17,3	21,7	19	23,7	25,3	21,3
<b>PCWP</b> (mmHg)	- No registrado	-Para PVR arbitrario	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>CO</b> (L/min)	4,1	5,8	4,1	4,0	4,0	3,9	4,3	4,3	3,8	3,9	3,7	3,9	4,5	4,0
<b>PVR</b> (dina s cm <sup>-5</sup> )	259	59,3	64,4	40	240	149,7	135,8	204,6	153,7	240	194,6	266,7	272	226
<b>SVR</b> (dina s cm <sup>-5</sup> )	1169	1171	1364	1598	1358	1106	1077	1096	1303	1250	1144	983	1047	1318
Caudal Urinario (mL)	60	0	20	15	23	10	15	10	15	17	7	23	10	34

Tabla 18

QUÍMICA SANGUÍNEA Y EVALUACIÓN HEMTOLOGICA														
Dispositivo con ACM, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>pH (U)</b>	7,189	7,393	7,359	7,277	-	7,251	7,520	7,360	-	7,442	-	7,508	-	7,431
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	41,5	41,3	42,5	53,2	-	58,0	23,2	40,1	-	32,9	-	27,2	-	30,9
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	183,0	432,8	421,3	383,3	-	382,3	439,4	430,9	-	461,7	-	323,3	-	351,4
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	148,1	150,9	146,9	146,2	-	147,3	149,0	145,7	-	142,8	-	145,8	-	144,1
<b>K<sup>+</sup> (mM)</b>	2,52	2,97	3,08	-	-	-	2,78	-	-	-	-	3,73	-	5,75
<b>iCa<sup>++</sup> (mM)</b>	-	1,41	1,33	0,2	-	0,31	1,26	0,2	-	-	-	1,14	-	0,87
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mM)</b>	15,6	24,9	23,7	24,5	-	25,2	18,7	22,4	-	22,2	-	21,4	-	20,4
<b>TCO<sub>2</sub> (mM)</b>	16,9	26,2	25,0	26,2	-	27,0	19,5	23,6	-	23,2	-	22,2	-	21,3
<b>Beb (mM)</b>	-11,5	0,5	-1,2	-2,4	-	-2,5	-1,4	-2,2	-	-0,5	-	0,4	-	-2,1
<b>Beeef (mM)</b>	-12,8	-0,2	-2,0	-2,5	-	-2,2	-4,3	-3,3	-	-2,1	-	-1,9	-	-4,1
<b>Sat O<sub>2</sub> (%)</b>	98,8	99,9	99,8	99,8	-	99,8	99,9	99,8	-	99,9	-	99,8	-	99,8

Tabla 19

QUÍMICA SANGUÍNEA Y EVALUACIÓN HEMTOLÓGICA														
Dispositivo con SCP/AER/CER, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>pH (U)</b>	7,405	7,306	7,322	7,318	-	7,352	-	7,405	-	7,392	-	7,372	-	7,380
<b>PCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	31,3	39,2	47,7	47,0	-	40,1	-	37,0	-	41,2	-	42,8	-	42,9
<b>PO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	321,6	309,9	380,0	353,6	-	318,9	-	168,8	-	371,8	-	381,7	-	388,5
<b>Na<sup>+</sup> (mM)</b>	148,8	149,4	150,2	150,7	-	150,4	-	147,0	-	147,2	-	146,7	-	146,6
<b>K<sup>+</sup> (mM)</b>	2,93	2,68	2,84	2,78	-	2,69	-	3,44	-	3,20	-	3,02	-	2,92
<b>iCa<sup>++</sup> (mM)</b>	1,47	1,16	1,27	1,31	-	1,22	-	1,23	-	1,33	-	1,36	-	1,30
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (mM)</b>	19,4	19,4	24,4	23,8	-	22,0	-	22,9	-	24,7	-	24,6	-	25,1
<b>TCO<sub>2</sub> (mM)</b>	20,3	20,6	25,9	25,3	-	23,2	-	24,0	-	26,0	-	25,9	-	26,4
<b>Beb (mM)</b>	-3,6	-5,8	-1,5	-2,0	-	-2,7	-	-0,8	-	0,4	-	-0,2	-	0,4
<b>Beeef (mM)</b>	-5,6	-7,2	-1,9	-2,5	-	-3,8	-	-2,0	-	-0,4	-	-0,9	-	-0,3
<b>Sat O<sub>2</sub> (%)</b>	99,7	99,7	99,8	99,7	-	99,7	-	99,1	-	99,8	-	99,8	-	99,8

Tabla 20

Dispositivo con SCP, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
CO-OXIMETRÍA EN SANGRE														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>THb (g/dL)</b>	8,2	11,3	8,9	10,1	-	10,0	-	9,9	-	9,5	-	9,6	-	9,4
<b>OxiHb (%)</b>	90,0	92,3	90,4	90,3	-	90,2	-	90,4	-	90,2	-	90,9	-	90,2
<b>COHb (%)</b>	9,8	4,7	10,1	10,1	-	10,1	-	10,1	-	10,3	-	10,5	-	10,0
<b>MetHb (%)</b>	0,5	2,3	0,5	0,4	-	0,4	-	0,5	-	0,4	-	0,4	-	0,5
<b>RHb (Hb Reducida - %)</b>	-0,4	0,8	-1,0	-0,8	-	-0,7	-	-1,0	-	-1,0	-	-1,0	-	-0,7
<b>Contenido de O2 (mL/dL)</b>	10,3	14,5	11,2	12,7	-	12,5	-	12,4	-	11,9	-	12,0	-	11,8
<b>Capacidad de O2 (mL/dL)</b>	10,2	14,6	11,1	12,6	-	12,4	-	12,3	-	11,8	-	11,9	-	11,7

Tabla 21

QUÍMICA SANGUÍNEA Y EVALUACIÓN HEMATOLÓGICA														
Dispositivo con SCP/AER/CER, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>THb (g/dL)</b>	9,8	-	12,1	12,0	-	9,8	-	10,3	-	9,9	-	10,4	-	8,9
<b>OxiHb (%)</b>	90,4	-	90,2	90,4	-	90,9	-	89,9	-	90,4	-	90,5	-	89,6
<b>COHb (%)</b>	9,9	-	10,0	9,8	-	10,1	-	9,1	-	9,7	-	10,0	-	9,7
<b>MetHb (%)</b>	0,5	-	0,5	0,5	-	-0,3	-	0,9	-	0,5	-	0,4	-	0,9
<b>RHb (Hb Reducida - %)</b>	-0,7	-	-0,7	-0,7	-	-0,7	-	0,1	-	-0,6	-	-0,9	-	-0,2
<b>Contenido de O2 (mL/dL)</b>	12,3	-	15,2	15,0	-	12,4	-	12,9	-	12,4	-	13,1	-	11,1
<b>Capacidad de O2 (mL/dL)</b>	12,2	-	15,1	15,0	-	12,3	-	12,9	-	12,4	-	13,0	-	11,1

Tabla 22

QUÍMICA SANGUÍNEA - BASIC METABOLIC PANEL PLUS Dispositivo con SCP. Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Sodio mmoles/L (128-145)	157	-	138	147	-	148	-	146	-	151	-	140	-	145
Potasio mmoles/L (3,6-5,1)	2,5	-	3,0	-	-	3,0	-	-	-	-	-	3,7	-	-
Cloruro mmoles/L (98-108)	118	-	113	110	-	108	-	107	-	110	-	111	-	111
CO2 Total mmoles/L (18-33)	14	-	24	26	-	26	-	23	-	23	-	23	-	21
BUN mg/dL (7-22)	14	-	18	19	-	18	-	17	-	17	-	16	-	16
Glucosa mg/dL (73-118)	89	-	110	129	-	132	-	125	-	119	-	127	-	118
Calcio Total mg/dL (8,0-10,3)	4,0	-	5,9	4,0	-	4,0	-	4,0	-	4,0	-	4,0	-	4,0
Magnesio mg/dL (1,6-2,3)	0,2	-	1,2	0,7	-	0,7	-	0,6	-	0,5	-	1,2	-	0,7
Lactato Deshidrogenasa U/L (99-192)	60	-	66	75	-	185	-	11	-	107	-	133	-	168



Tabla 23

QUÍMICA SANGUÍNEA - BASIC METABOLIC PANEL PLUS Dispositivo con SCP.														
Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>Sodio mmoles/L</b> (128-145)	141	-	137	137	-	136	-	138	-	136	-	135	-	137
<b>Potasio mmoles/L</b> (3,6-5,1)	3,0	-	2,9	3,0	-	2,9	-	3,4	-	3,3	-	3,1	-	3,2
<b>Cloruro mmoles/L</b> (98-108)	110	-	111	112	-	114	-	111	-	112	-	110	-	109
<b>CO2 Total mmoles/L</b> (18-33)	20	-	25	25	-	23	-	26	-	26	-	26	-	27
<b>BUN mg/dL</b> (7-22)	14	-	14	14	-	12	-	11	-	12	-	11	-	11
<b>Glucosa mg/dL</b> (73-118)	150	-	156	166	-	146	-	168	-	167	-	175	-	164
<b>Calcio Total mg/dL</b> (8,0-10,3)	10,2	-	7,5	8,2	-	7,1	-	7,8	-	8,1	-	8,0	-	8,1
<b>Magnesio mg/dL</b> (1,6-2,3)	1,6	-	1,4	1,5	-	1,3	-	1,6	-	1,6	-	1,6	-	1,7
<b>Lactato Deshidrogenasa U/L</b> (99-192)	195	-	96	128	-	97	-	69	-	54	-	73	-	76

Tabla 24

Dispositivo con SCP, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
QUÍMICA SANGUÍNEA - PERFIL DIAGNÓSTICO COMPLETO														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Albúmina g/dL (2,5-4,4)	1,5	-	1,5	1,6	-	1,6	-	1,6	-	1,4	-	1,4	-	1,4
ALP U/L (20-150)	9	-	32	41	-	45	-	46	-	40	-	57	-	44
ALT U/L (20-150)	19	-	25	24	-	15	-	16	-	26	-	23	-	22
Amilasa U/L (200-1200)	519	-	529	552	-	551	-	536	-	495	-	565	-	520
BUN mg/dL (7-25)	14	-	18	19	-	18	-	18	-	17	-	17	-	15
Calcio Total mg/dL (8,6-11,8)	4,0	-	5,0	4,0	-	4,0	-	4,0	-	4,0	-	4,0	-	1,9
Fósforo mg/dL (2,9-6,6)	4,0	-	5,7	6,3	-	5,9	-	5,3	-	4,6	-	4,5	-	4,4
Glucosa mg/dL (60-110)	87	-	107	124	-	130	-	124	-	117	-	121	-	116
Sodio mmoles/L (138-160)	157	-	140	148	-	149	-	147	-	153	-	144	-	151
Potasio mmoles/L (3,7-5,8)	2,5	-	5,4	-	-	3,0	-	-	-	-	-	3,7	-	-
Proteína Total g/dL (5,4-8,2)	3,1	-	3,5	3,7	-	3,7	-	3,5	-	3,2	-	3,4	-	3,3

Tabla 25

QUÍMICA SANGUÍNEA - PERFIL DIAGNÓSTICO COMPLETO														
Dispositivo con SCP/AER/CER, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>Albumina g/dL</b> (2,5-4,4)	1,6	-	1,6	1,6	-	1,2	1,2	1,2	-	1,3	-	1,4	-	1,3
<b>ALP U/L (20-150)</b>	35	-	3,6	36	-	3,9	39	40	-	48	-	46	-	53
<b>ALT U/L (20-150)</b>	12	-	14	10	-	11	11	13	-	14	-	15	-	14
<b>Amilasa U/L</b> (200-1200)	367	-	381	393	-	338	334	369	-	401	-	417	-	402
<b>BUN mg/dL (7-25)</b>	13	-	14	13	-	11	11	12	-	12	-	11	-	10
<b>Calcio Total mg/dL</b> (8,6-11,8)	7,1	-	7,9	8,0	-	6,9	7,0	7,3	-	8,0	-	7,9	-	7,8
<b>Fósforo mg/dL</b> (2,9-6,6)	5,2	-	6,4	6,1	-	5,2	5,7	6,0	-	5,7	-	5,3	-	5,1
<b>Glucosa mg/dL</b> (60-110)	135	-	151	161	-	144	142	165	-	165	-	172	-	163
<b>Sodio mmoles/L</b> (138-160)	139	-	139	139	-	139	139	138	-	138	-	138	-	139
<b>Potasio mmoles/L</b> (3,7-5,8)	2,3	-	2,5	2,5	-	2,3	2,2	3,2	-	3,0	-	3,0	-	2,6
<b>Proteína Total g/dL</b> (5,4-8,2)	3,1	-	3,1	3,1	-	2,6	2,6	2,7	-	2,7	-	2,7	-	2,7

Tabla 26

Dispositivo con SCP, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
PANEL DE COAGULACIÓN														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>PT sec (9,3-12,1)</b>	7,4	-	9,2	8,6	-	8,6	-	8,6	-	8,6	-	8,8	-	9,1
<b>Razón Normalizada Internacional (INR)</b>	0,66	-	0,82	0,77	-	0,77	-	0,76	-	0,77	-	0,79	-	0,81
<b>PT T sec (26,1-37,9)</b>	22,8	149,5	117,3	81,6	68,7	143,7	111,4	69,8	74,9	48,1	43,0	103,8	88,0	86,2
<b>Fibrinógeno mg/dL (199-406)</b>	158,0	-	94,0	100,0	-	112,0	-	108,0	-	102,0	-	102,0	-	105,0
<b>Dímero D ng/mL (0-243)</b>	<150	-	<150	<150	-	<150	-	<150	-	<150	-	<150	-	<150

Tabla 27

Dispositivo con SCP/AER/CER, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
PANEL DE COAGULACIÓN														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>PT sec (9,3-12,1)</b>	8,4	-	9,8	9,4	-	11,9	-	13,7	-	13,1	-	12,7	-	15,0
<b>Razón Normalizada Internacional (INR)</b>	0,75	-	0,88	0,84	-	1,07	-	1,24	-	1,19	-	1,15	-	1,36
<b>PT T sec (26,1-37,9)</b>	178,0	<140	216,4	101,7	<400	217,0	237,6	187,3	145,6	197,4	156,6	<400	311,0	211,5
<b>Fibrinógeno mg/dL (199-406)</b>	56,0	-	78,0	57,0	-	54,0	-	51,0	-	56,0	-	55,0	-	52,0
<b>Dímero D ng/mL (0-243)</b>	165	-	<150	<150	-	<150	-	<150	-	<150	-	<150	-	<150

Tabla 28

Dispositivo con SCP, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
ÁCIDO LÁCTICO Y AMONIACO														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Ácido Láctico mmoles/L (0,5-2,2)	1,9	-	1,5	1,0	-	0,8	-	0,9	-	0,7	-	0,7	-	0,6
Amoniaco mmoles/L (0,5-2,2)	15	-	15	15	-	23	-	27	-	15	-	11	-	15

Tabla 29

Dispositivo con SCP/AER/CER, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 924881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Ácido Láctico mmoles/L (0,5-2,2)	3,2	-	2,5	2,5	-	1,3	-	1,1	-	-	-	1,1	-	1,3
Amoniaco mmoles/L (0,5-2,2)	21	-	24	27	-	11	-	14	-	-	-	13	-	27

Tabla 30

HEMATOLOGIA														
Dispositivo con SCP, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 1 - Núm. ID. 931055														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>WBC</b> (10 <sup>9</sup> /L)	4,18	-	2,13	2,78	-	3,21	-	3,09	-	3,53	-	3,62	-	3,30
<b>LINF</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,71	-	0,59	0,86	-	0,88	-	0,69	-	0,73	-	0,81	-	0,81
<b>MONO</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,31	-	0,14	0,02	-	0,21	-	0,18	-	0,33	-	0,22	-	0,17
<b>NEUT</b> (10 <sup>9</sup> /L)	3,15	-	1,40	1,90	-	2,11	-	2,22	-	2,47	-	2,59	-	2,32
<b>EOS</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,00	-	0,00	0,00	-	0,01	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00
<b>BASO</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00
<b>LINF</b> (%)	17,0	-	27,6	31,0	-	27,5	-	22,3	-	20,6	-	22,3	-	24,5
<b>MONO</b> (%)	7,4	-	6,6	0,5	-	6,5	-	5,8	-	9,3	-	6,0	-	5,2
<b>NEUT</b> (%)	75,5	-	65,7	68,3	-	65,8	-	71,8	-	70,0	-	71,6	-	70,1
<b>EOS</b> (%)	0,1	-	0,2	0,1	-	0,2	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,1
<b>BASO</b> (%)	0,0	-	0,0	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0
<b>RBC</b> (10 <sup>12</sup> /L)	4,98	-	4,02	4,53	-	4,46	-	4,40	-	4,12	-	4,31	-	4,17
<b>Hb</b> /g/dL)	11,3	-	9,1	10,2	-	10,0	-	9,9	-	9,4	-	9,6	-	9,2
<b>HCT</b> (%)	32,88	-	26,34	29,87	-	29,65	-	29,14	-	26,97	-	29,14	-	27,57
<b>MCV</b> (u)	66	-	66	66	-	66	-	66	-	66	-	65	-	66
<b>MCH</b> (pg)	22,6	-	22,7	22,5	-	22,5	-	22,5	-	23,0	-	22,3	-	22,1
<b>MCHC</b> (g/dL)	34,2	-	34,7	34,1	-	33,8	-	34,0	-	35,0	-	34,1	-	33,5
<b>RDWc</b> (%)	15,7	-	15,9	15,7	-	15,7	-	15,5	-	15,3	-	15,9	-	15,7
<b>PLT</b> (10 <sup>9</sup> /L)	162	-	71	107	-	115	-	118	-	103	-	107	-	104
<b>PCT</b> (%)	0,19	-	0,08	0,12	-	0,14	-	0,14	-	0,12	-	0,13	-	0,13
<b>MPV</b> (u)	11,8	-	11,9	11,4	-	11,9	-	12,1	-	11,9	-	11,9	-	12,3
<b>PDWc</b> (%)	41,0	-	40,2	37,6	-	40,5	-	38,7	-	39,5	-	39,6	-	41,7



Tabla 31

HEMATOLOGIA														
Dispositivo con SCP/AER/CER, Datos de Estudio en Animales - Perro Núm. 2 - Núm. ID. 024881														
	Valor de Referencia (min)	15	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
<b>WBC</b> (10 <sup>9</sup> /L)	3,14	-	3,75	4,22	-	4,04	-	4,97	-	5,88	-	5,82	-	6,04
<b>LINF</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,89	-	0,90	1,22	-	0,87	-	0,92	-	1,29	-	1,02	-	1,46
<b>MONO</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,18	-	0,15	0,22	-	0,26	-	0,27	-	0,46	-	0,41	-	0,42
<b>NEUT</b> (10 <sup>9</sup> /L)	2,06	-	2,69	2,79	-	2,91	-	3,78	-	4,13	-	4,39	-	4,16
<b>EOS</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,01	-	0,01	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00
<b>BASO</b> (10 <sup>9</sup> /L)	0,00	-	0,00	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00
<b>LINF</b> (%)	28,3	-	24,0	28,8	-	21,6	-	18,4	-	22,0	-	17,5	-	24,2
<b>MONO</b> (%)	5,7	-	4,0	5,1	-	6,4	-	5,4	-	7,8	-	7,0	-	6,9
<b>NEUT</b> (%)	65,8	-	71,8	66,0	-	72,0	-	76,1	-	70,2	-	75,4	-	69,8
<b>EOS</b> (%)	0,2	-	0,1	0,1	-	0,1	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,1
<b>BASO</b> (%)	0,0	-	0,0	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0
<b>RBC</b> (10 <sup>12</sup> /L)	4,12	-	4,89	4,92	-	4,06	-	4,17	-	3,96	-	4,29	-	3,63
<b>Hb</b> /g/dL)	9,7	-	11,9	11,6	-	9,5	-	9,8	-	9,6	-	10,3	-	8,6
<b>HCT</b> (%)	28,17	-	33,58	34,04	-	28,13	-	28,65	-	26,97	-	29,3	-	24,84
<b>MCV</b> (u)	68	-	69	69	-	69	-	69	-	68	-	69	-	68
<b>MCH</b> (pg)	23,4	-	24,3	23,5	-	23,3	-	23,5	-	24,3	-	24,1	-	23,5
<b>MCHC</b> (g/dL)	34,3	-	35,4	33,9	-	33,7	-	34,2	-	35,6	-	34,8	-	34,3
<b>RDWc</b> (%)	14,8	-	15,0	15,2	-	14,6	-	15,0	-	14,6	-	14,8	-	15,0
<b>PLT</b> (10 <sup>9</sup> /L)	113	-	152	149	-	116	-	127	-	121	-	120	-	102
<b>PCT</b> (%)	0,12	-	0,17	0,16	-	0,13	-	0,13	-	0,13	-	0,14	-	0,11
<b>MPV</b> (u)	10,3	-	11,0	10,7	-	11,1	-	10,5	-	11,1	-	11,4	-	10,8
<b>PDWc</b> (%)	36,9	-	39,0	39,2	-	38,9	-	38,6	-	38,5	-	39,8	-	38,8

## ES 2 727 153 T3

Las siguientes realizaciones enumeradas se proporcionan como ejemplos no limitantes.

- 5 Una primera realización que es una composición de tres componentes para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio aniónico y el tercer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico.
- 10 Una segunda realización que es la composición de tres componentes de la primera realización en donde los componentes están separados.
- 15 Una tercera realización en la que la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a segunda en donde la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético comprende una primera partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $x$  y una segunda partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $y$  y donde  $y$  es mayor que  $x$ .
- 20 Una cuarta realización que es la composición de tres componentes de la tercera realización en la que  $y$  es dos veces  $x$ .
- 25 Una quinta realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a cuarta en donde el segundo componente tiene una razón de mezcla bimodal de partículas de carbono sintético a resina de intercambio aniónico de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:2.
- 30 Una sexta realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a quinta en la que el tercer componente tiene una razón de mezcla bimodal de partículas de carbono sintético a resina de intercambio catiónico de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1.
- 35 Una séptima realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a sexta en donde la enfermedad autoinmunitaria es la artritis reumatoide.
- 40 Una octava realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a sexta en donde la enfermedad autoinmunitaria es la diabetes mellitus tipo I.
- 45 Una novena realización en la que la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a sexta en la que la enfermedad autoinmunitaria es una enfermedad inflamatoria del intestino.
- 50 Una décima realización de la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a sexta en donde la enfermedad autoinmunitaria es el lupus eritematoso sistémico.
- 55 Una undécima realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a sexta en donde la enfermedad autoinmunitaria es la esclerosis múltiple.
- 60 Una duodécima realización que es un método que comprende poner en contacto un fluido corporal con la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones primera a sexta,
- Una decimotercera realización que es el método de la duodécima realización en donde se produce contacto en un aparato extracorpóreo que tiene una primera columna, una segunda columna y una tercera columna.
- Una decimocuarta realización que es el método de la decimotercera realización en donde el primer componente está dispuesto dentro de la primera columna, el segundo componente está dispuesto dentro de la segunda columna, y el tercer componente está dispuesto dentro de la tercera columna.
- Una decimoquinta realización que es el método de la decimocuarta realización en donde existe una comunicación de fluido entre la primera y la segunda columna.
- Una decimosexta realización que es el método de cualquiera de las realizaciones decimocuarta y decimoquinta en donde hay comunicación de fluido entre la segunda y la tercera columna.
- Una decimoséptima realización, que es el método de cualquiera de las realizaciones duodécima a decimosexta, en donde el fluido corporal comprende sangre completa.
- Una decimoctava realización que es una composición de tres componentes para su uso en el tratamiento de una afección de Clase A en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de

intercambio aniónico a una razón de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3 y el tercer componente comprende la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3.

- 5 Una decimonovena realización que es la composición de tres componentes de la decimoctava realización en donde los componentes están separados.
- Una vigésima realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones decimoctava a decimonovena en donde la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético comprende una primera partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $x$  y una segunda partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $y$  donde  $y$  es mayor que  $x$ .
- 10 Una vigésimo primera realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones decimoctava a vigésima en donde  $x$  es  $125\ \mu\text{m}$  e  $y$  es  $250\ \mu\text{m}$ .
- 15 Una vigésimo segunda realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones decimoctava a vigésimo primera en donde  $x$  es  $250\ \mu\text{m}$  e  $y$  es  $500\ \mu\text{m}$ .
- 20 Una vigésimo tercera realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones de decimoctava a vigésimo segunda en donde la afección de Clase A es un trastorno neoplásico.
- Una vigésimo cuarta realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones decimoctava a vigésimo tercera en donde la afección de clase A es un trastorno metabólico.
- 25 Una vigésimo quinta realización, que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones de la decimoctava a vigésimo cuarta, en la que la afección de clase A es un trastorno de respuesta inmune sistémica
- Una vigésimo sexta realización que es la composición de tres componentes de cualquiera de las realizaciones decimoctava a vigésimo quinta en donde la afección de clase A es encefalopatía hepática.
- 30 Una vigésimo séptima realización que es un método que comprende poner en contacto un fluido corporal con las composiciones de tres componentes de las realizaciones decimoctava a vigésimo segunda.
- 35 Una vigésimo octava realización que es el método de la vigésimo séptima realización en la que el contacto se produce en un aparato extracorpóreo que tiene una primera columna, una segunda columna y una tercera columna.
- Una vigésimo novena realización que es el método de cualquiera de las realizaciones vigésimo séptima a vigésimo octava en donde el primer componente está dispuesto dentro de la primera columna, el segundo componente está dispuesto dentro de la segunda columna, y el tercer componente está dispuesto dentro de la tercera columna
- 40 Una trigésima realización que es el método de la vigésimo novena realización en donde existe una comunicación de fluido entre la primera y la segunda columna.
- 45 Una trigésimo primera realización, que es el método de cualquiera de las realizaciones vigésimo novena a trigésima, en donde existe una comunicación de fluido entre la segunda y la tercera columna.
- Una trigésimo segunda realización que es el método de cualquiera de las realizaciones vigésimo séptima a trigésimo primera en las que el fluido corporal comprende sangre completa.
- 50 Una trigésimo tercera realización que es una composición que comprende 80 por ciento en peso de una primera partícula de carbono sintético y 20 por ciento en peso de una segunda partícula de carbono sintético para su uso en el tratamiento de una sobredosis de un fármaco o veneno en donde la primera partícula de carbono sintético tiene un tamaño de poro de  $125\ \mu\text{m}$  y la segunda partícula de carbono sintético tiene un tamaño de poro de  $250\ \mu\text{m}$ .
- 55 Una trigésimo cuarta realización, que es un método para destoxificar plasma obtenido de un sujeto que tiene una afección de Clase A que comprende (i) poner en contacto el plasma con una composición que comprende un carbono sintético bimodal; una resina aniónica y una resina catiónica.
- 60 Una trigésimo quinta realización, que es el método de la trigésimo cuarta realización, en donde la partícula de carbono sintético bimodal está presente en una cantidad de aproximadamente 45% a aproximadamente 55%, la resina aniónica está presente en una cantidad de aproximadamente 20% a aproximadamente el 40%, y la resina catiónica está presente en una cantidad de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20% basada en el peso total de la composición.

Una trigésimo sexta realización que es el método de cualquier realización precedente en donde la partícula bimodal de carbono sintético, la resina de intercambio aniónico, la resina de intercambio catiónico, o combinaciones de las mismas se desinfectan antes de entrar en contacto con un fluido corporal.

5 Una trigésimo séptima realización, que es el método de cualquier realización precedente, en donde la partícula de carbono sintético bimodal, la resina de intercambio aniónico, la resina de intercambio catiónico, o combinaciones de las mismas se ponen en contacto con un compatibilizador antes de entrar en contacto con un fluido corporal.

10 Una trigésimo octava realización que es la composición de cualquier realización precedente, en donde la partícula bimodal de carbono sintético, la resina de intercambio aniónico, la resina de intercambio catiónico, o combinaciones de las mismas se desinfectan antes de entrar en contacto con un fluido corporal.

15 Una composición de la trigésimo novena realización de cualquier realización precedente, en donde la partícula de carbono sintético bimodal, la resina de intercambio aniónico, la resina de intercambio catiónico, o combinaciones de las mismas se ponen en contacto con un compatibilizador antes de entrar en contacto con un fluido corporal.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición de tres componentes para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio aniónico y el tercer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico, en donde la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético comprende una primera partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $x$  y una segunda partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $y$  donde  $y$  es mayor que  $x$ .
- 10 2. La composición de tres componentes de la reivindicación 1, en la que los componentes están separados.
3. La composición de tres componentes de la reivindicación 1, en la que  $y$  es dos veces  $x$ .
- 15 4. La composición de tres componentes de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el segundo componente tiene una razón de mezcla bimodal de partículas de carbono sintético a resina de intercambio aniónico de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:2; y/o en donde el tercer componente tiene una razón de mezcla bimodal de partículas de carbono sintético a resina de intercambio catiónico de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1.
- 20 5. La composición de tres componentes de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde la enfermedad autoinmunitaria es artritis reumatoide; diabetes mellitus tipo I; enfermedad inflamatoria intestinal; lupus eritematoso sistémico; o esclerosis múltiple.
- 25 6. Una composición de tres componentes para su uso en el tratamiento de una afección de Clase A en la que el primer componente comprende una mezcla bimodal de partículas de carbono sintético; el segundo componente comprende la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio aniónico a una razón de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3 y el tercer componente comprende la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético y una resina de intercambio catiónico de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 7:3, en donde la mezcla bimodal de partículas de carbono sintético comprende una primera partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $x$  y una segunda partícula de carbono que tiene un tamaño de poro  $y$  donde  $y$  es mayor que  $x$ .
- 30 7. La composición de tres componentes de la reivindicación 6, en la que los componentes están separados.
- 35 8. La composición de tres componentes de cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, donde  $x$  es 125  $\mu\text{m}$  e  $y$  es 250  $\mu\text{m}$ ; o donde  $x$  es 250  $\mu\text{m}$  e  $y$  es 500  $\mu\text{m}$ .
- 40 9. La composición de tres componentes de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que la condición de Clase A es un trastorno neoplásico; un trastorno metabólico; un trastorno de respuesta inmunitaria sistémica; o encefalopatía hepática.
10. Un dispositivo que comprende la composición de tres componentes de las reivindicaciones 1 a 5 o 6 a 9.
- 45 11. El dispositivo según la reivindicación 10, que comprende un aparato extracorpóreo que tiene una primera columna, una segunda columna y una tercera columna.
- 50 12. El dispositivo según la reivindicación 11, en donde el primer componente está dispuesto dentro de la primera columna, el segundo componente está dispuesto dentro de la segunda columna y el tercer componente está dispuesto dentro de la tercera columna.

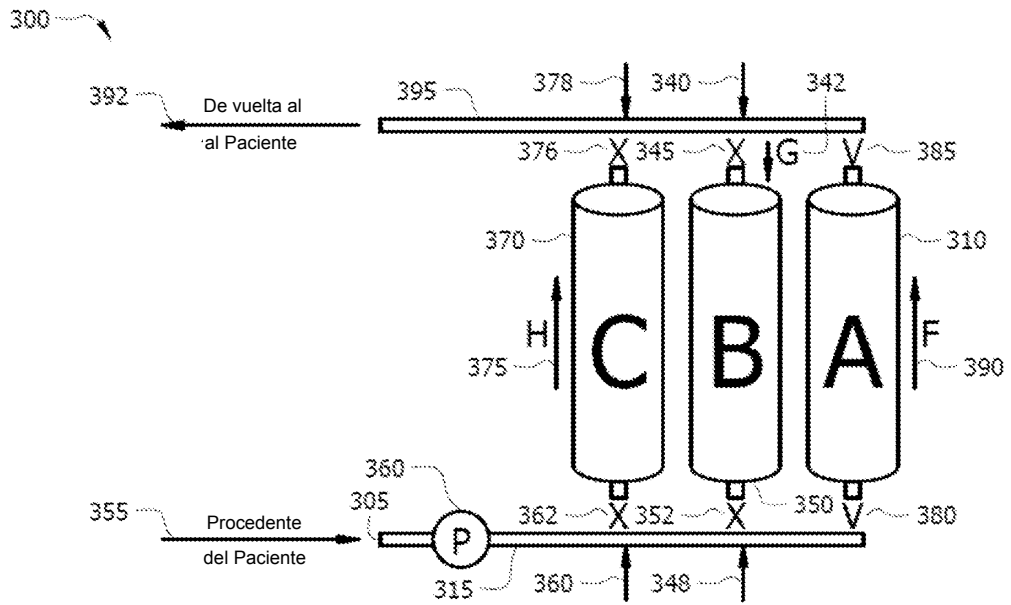


Figura 1

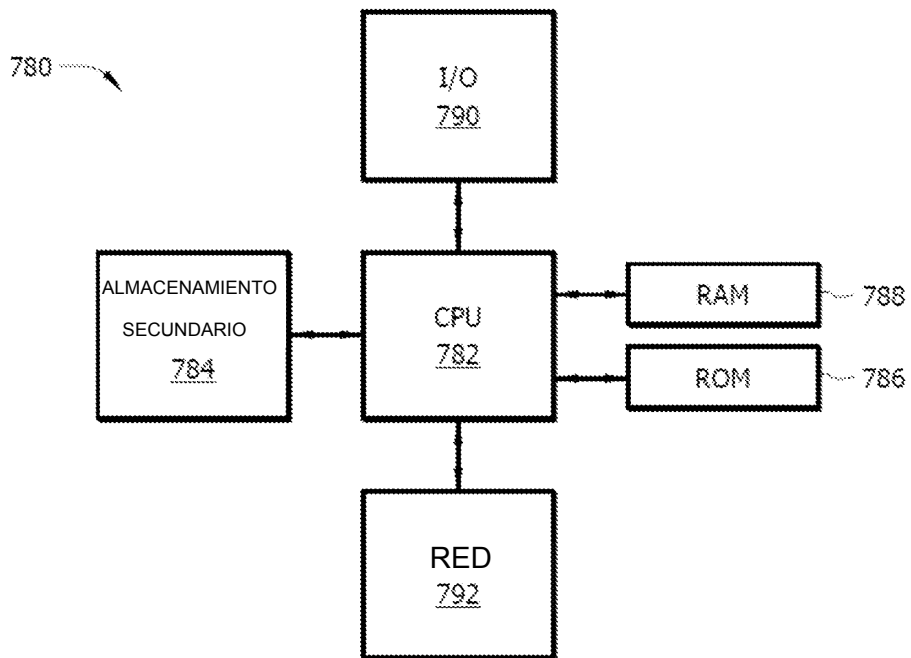


Figura 2

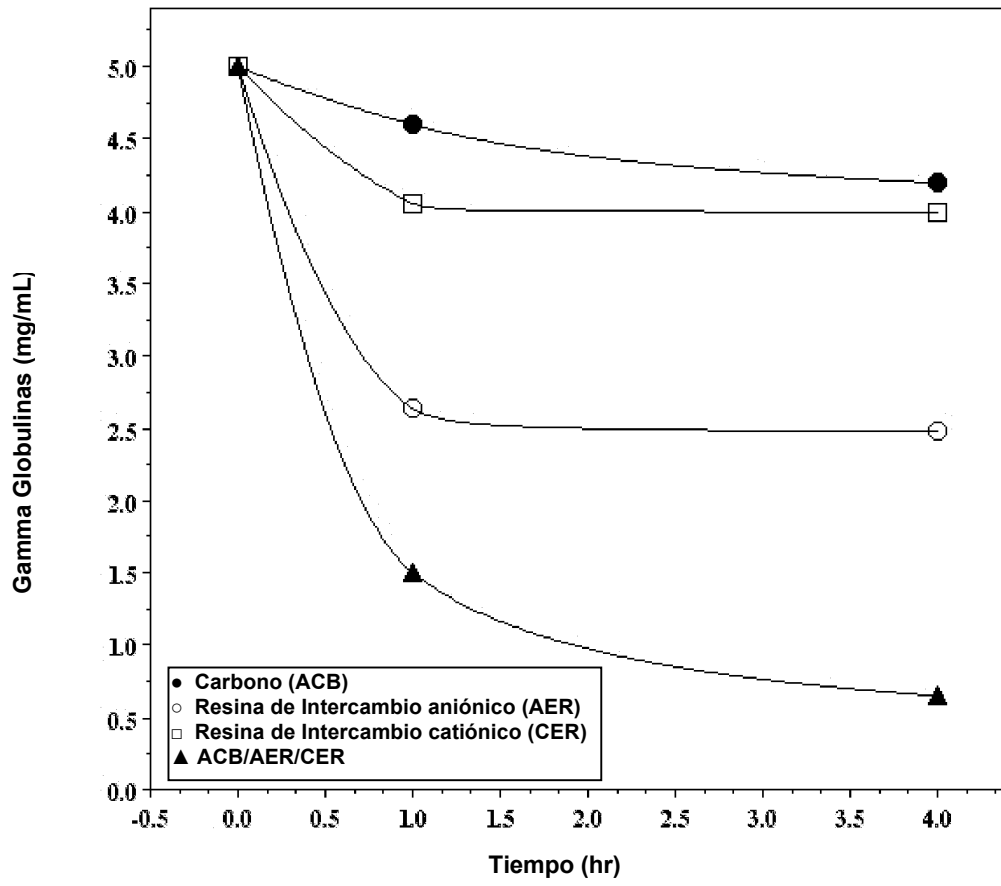


Figura 3

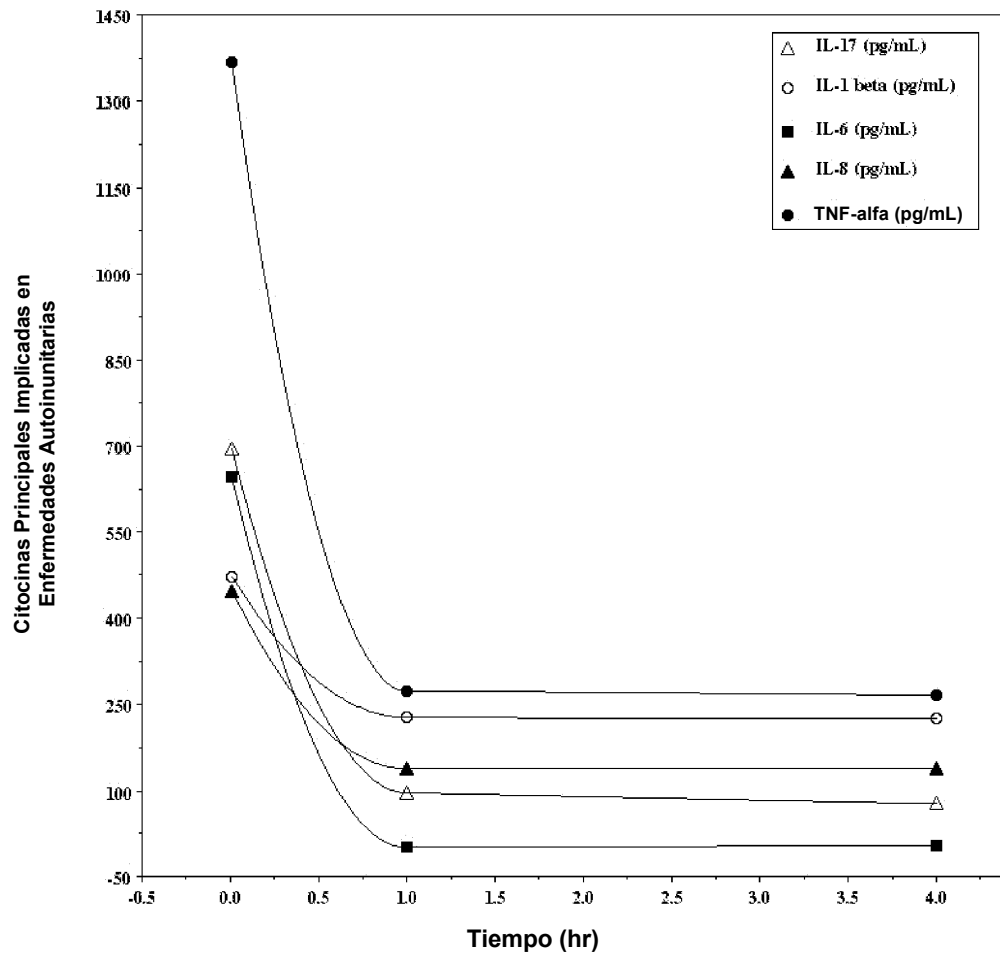


Figura 4



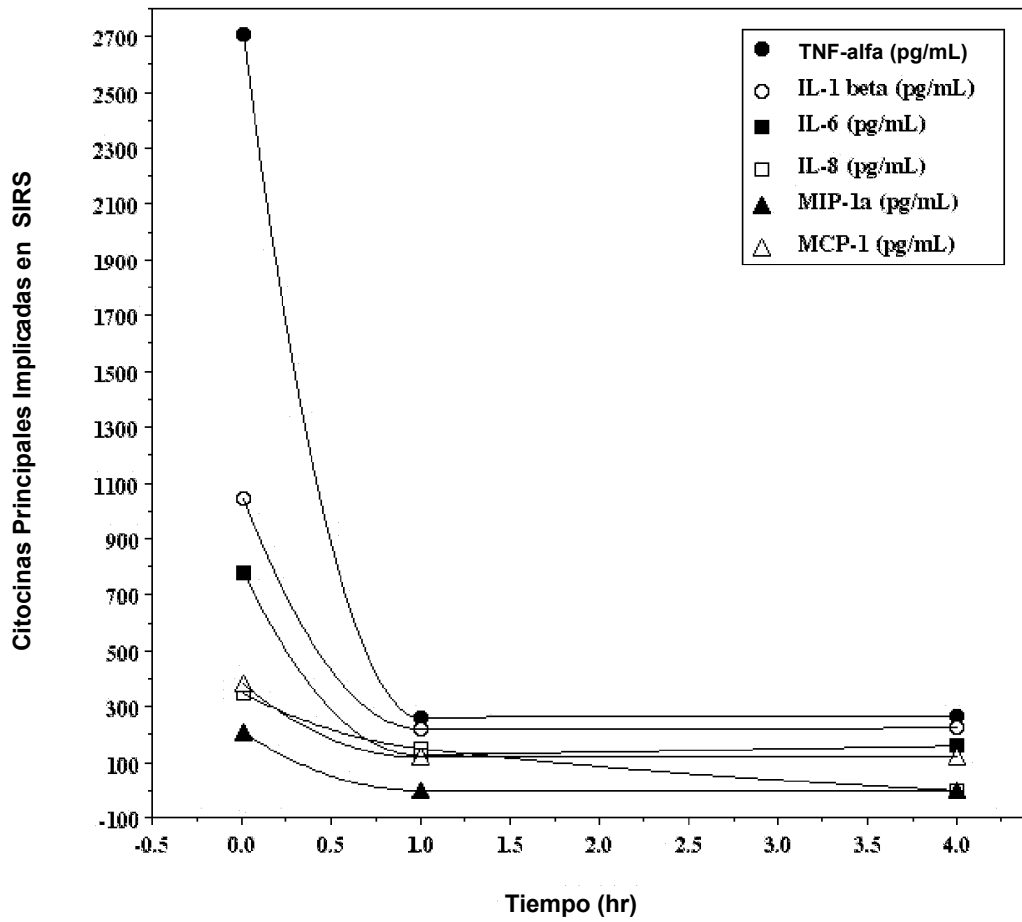


Figura 5

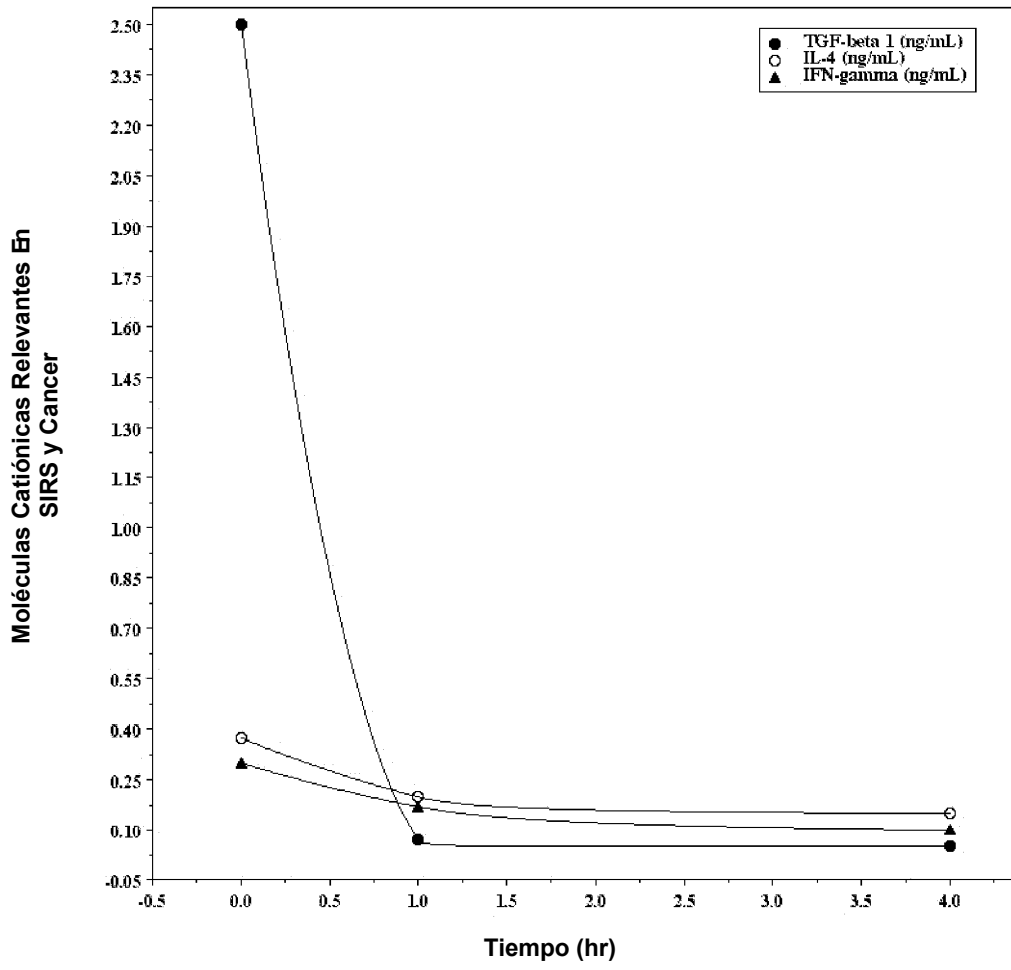


Figura 6

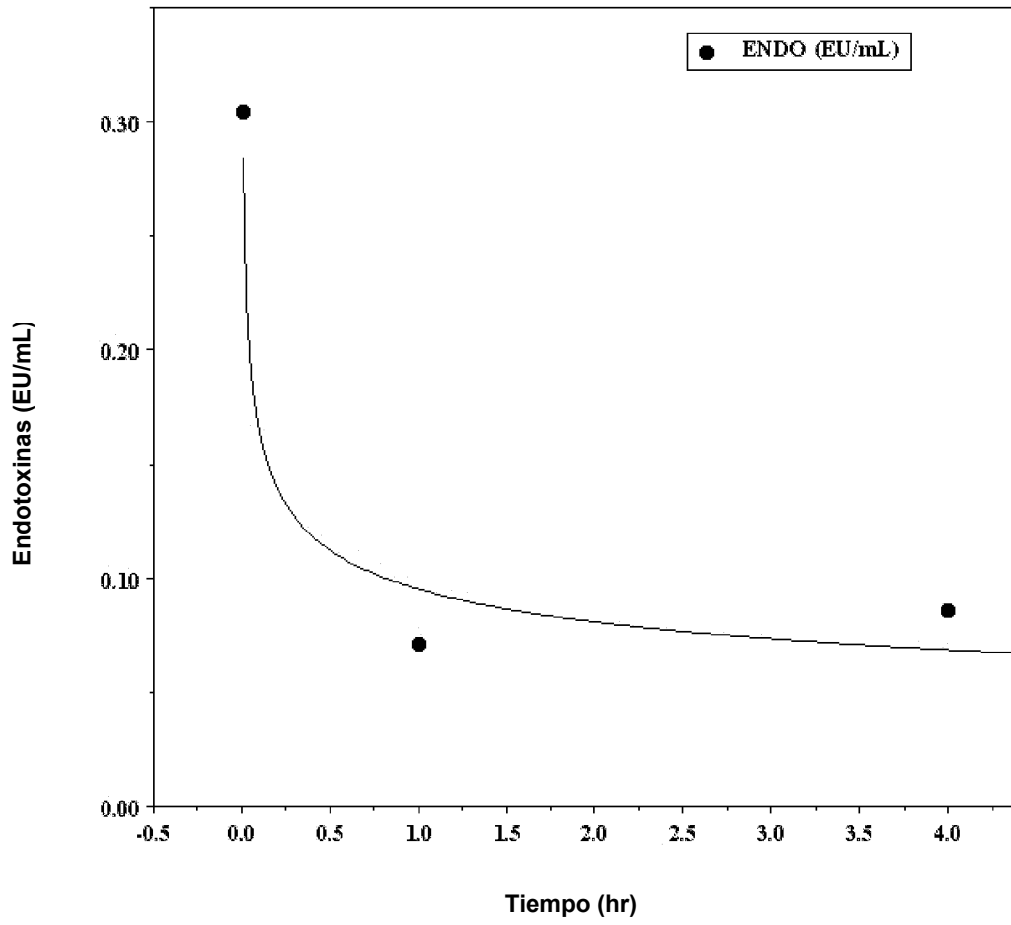


Figura 7

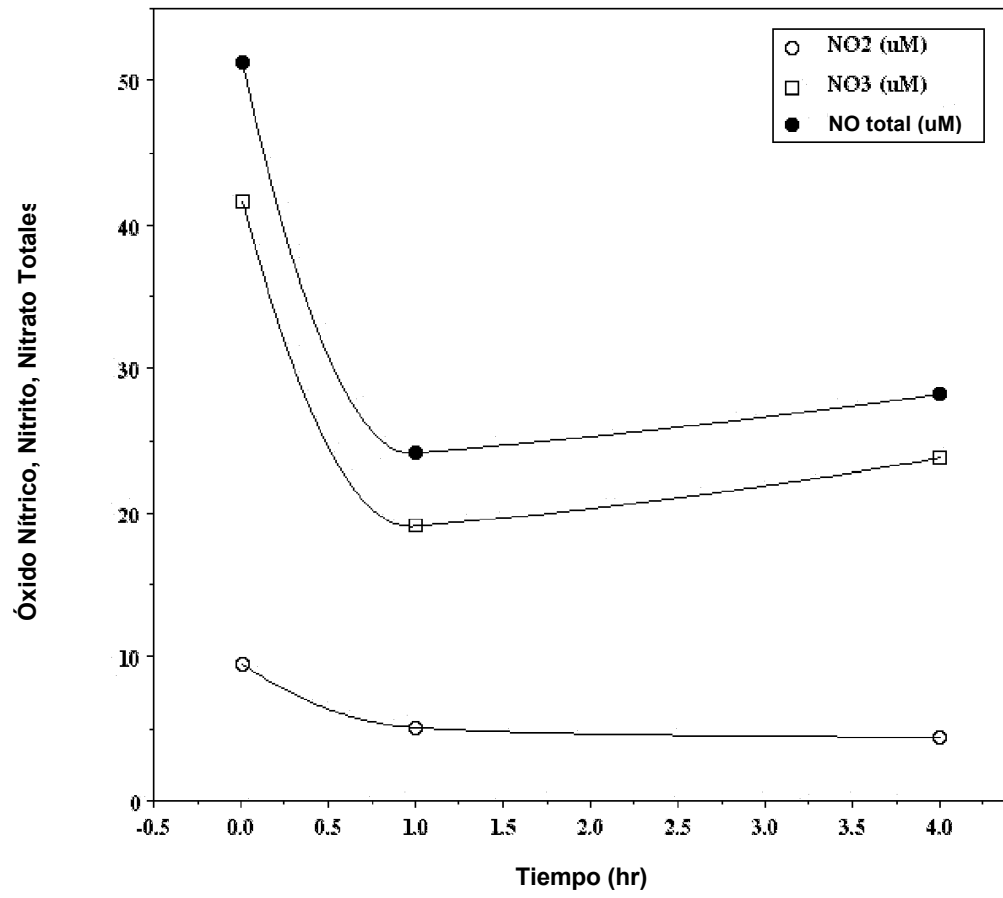


Figura 8

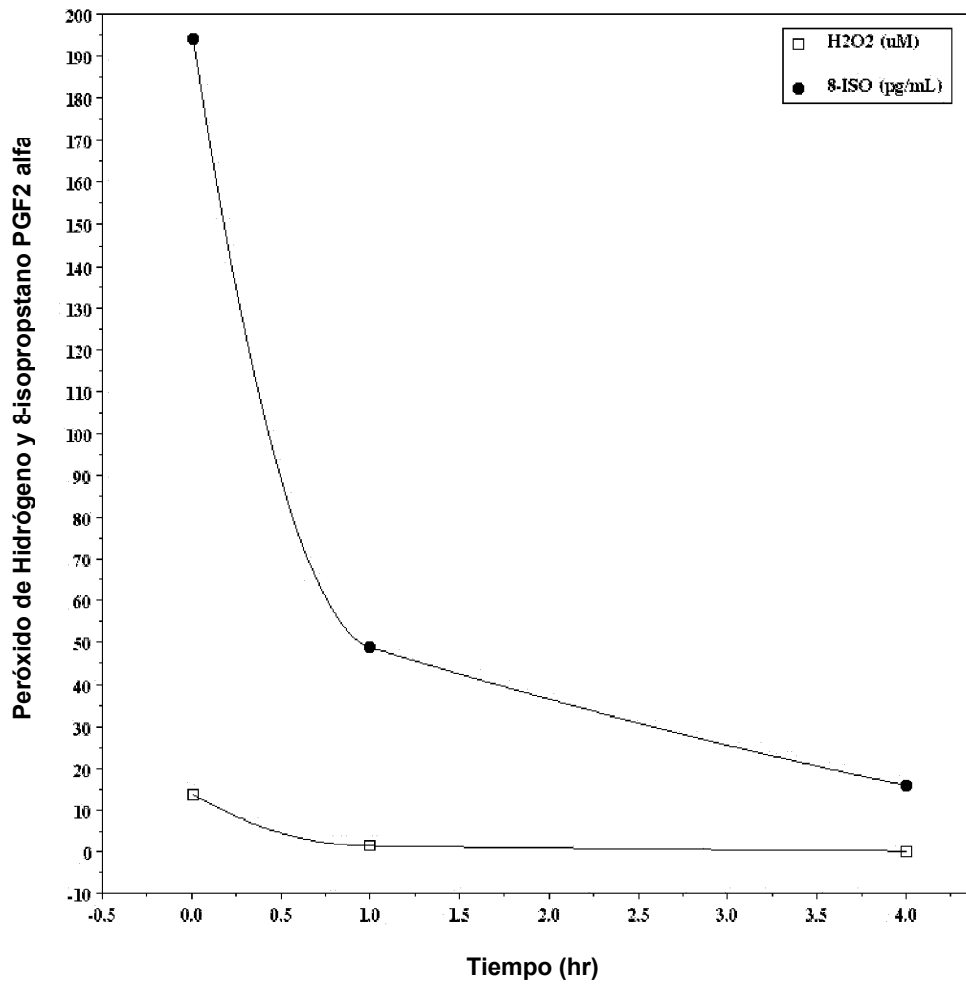


Figura 9

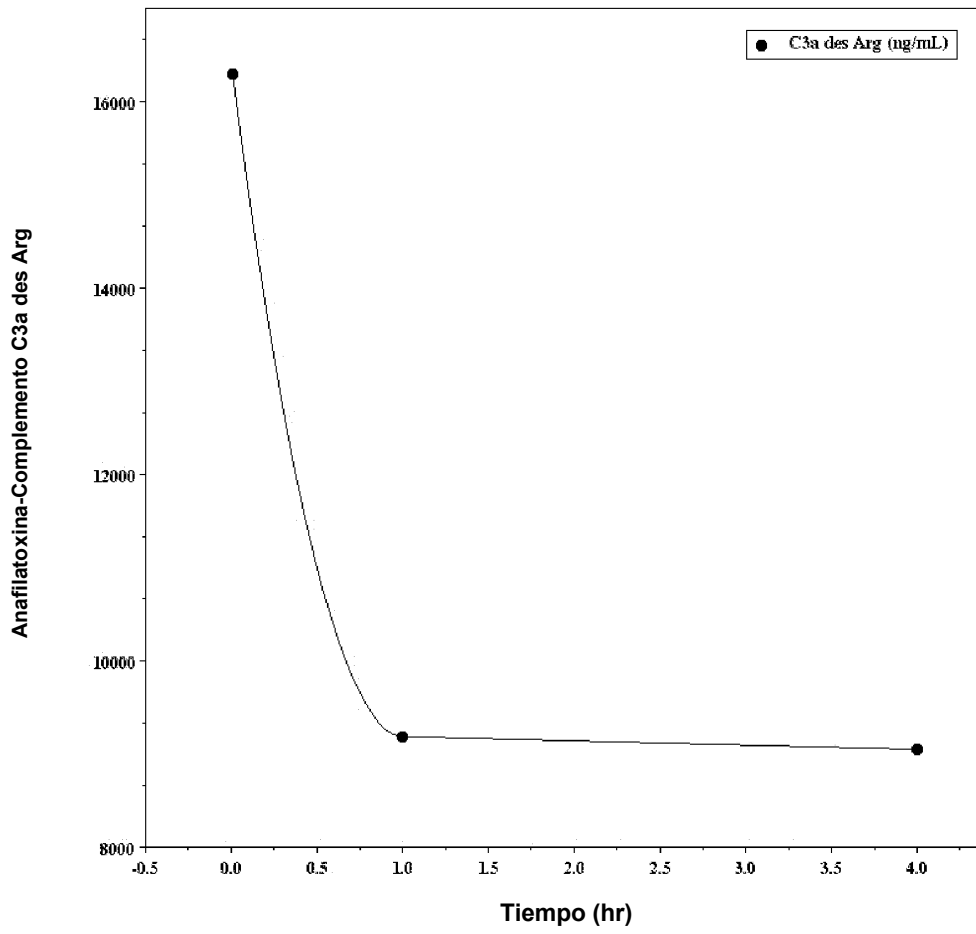


Figura 10

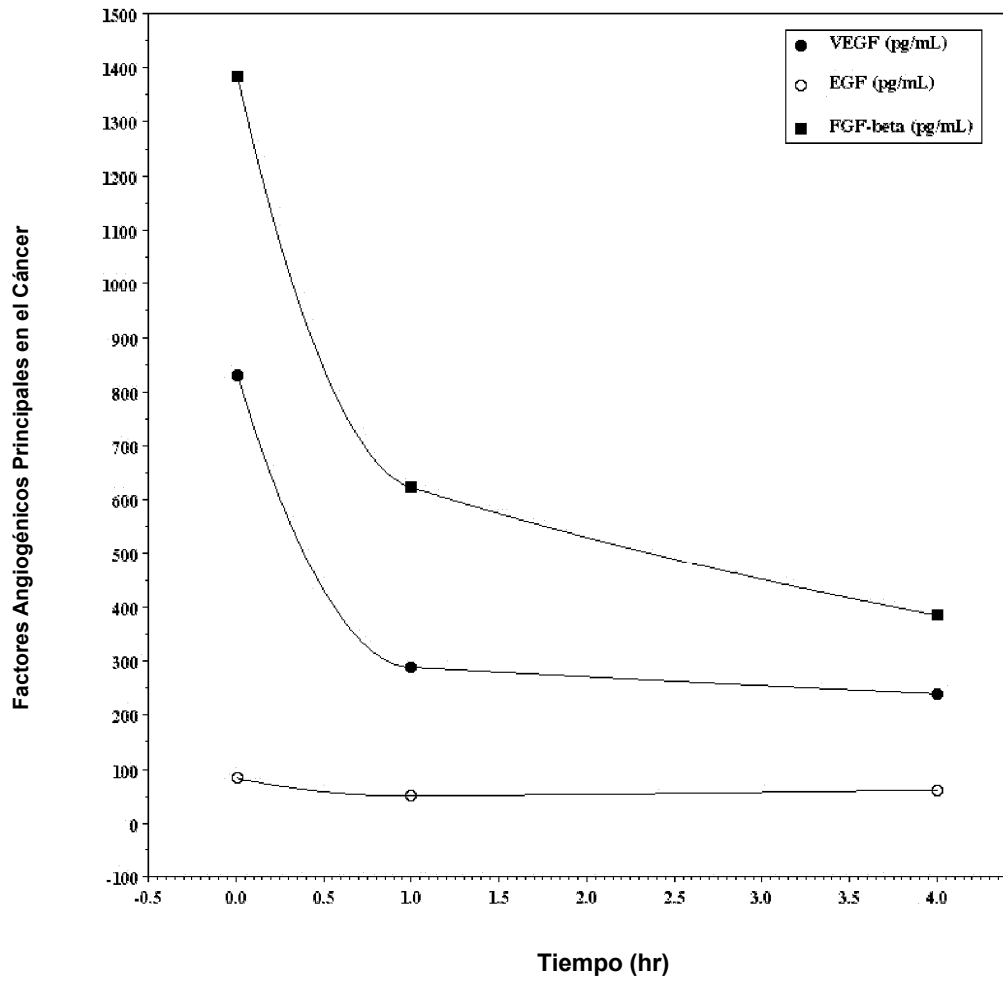
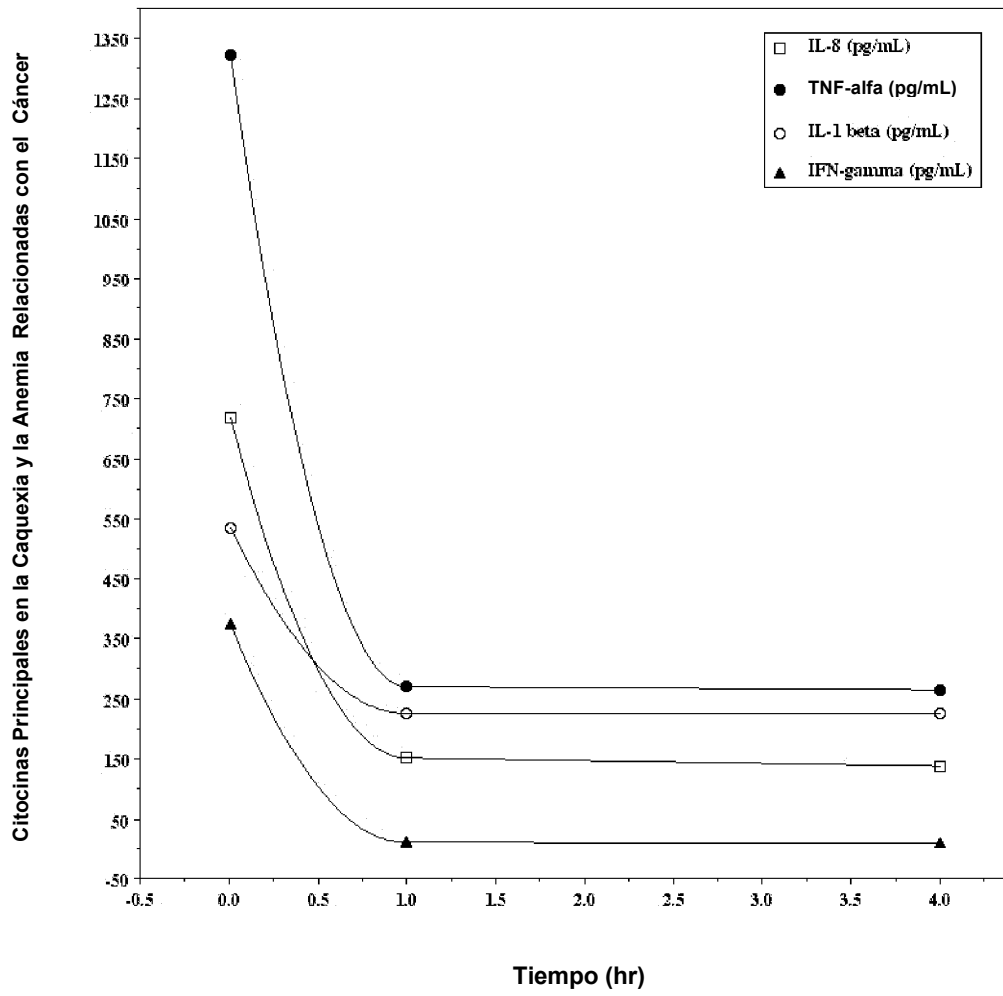


Figura 11



**Figura 12**



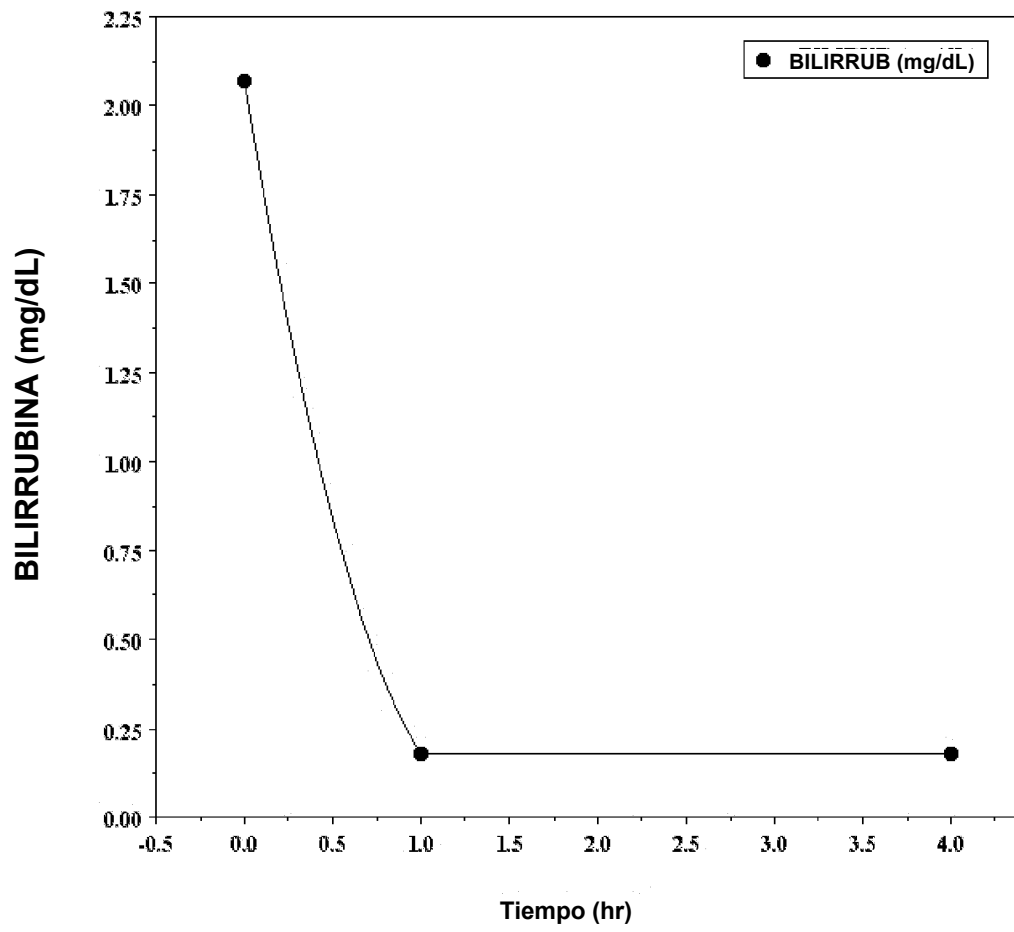


Figura 13

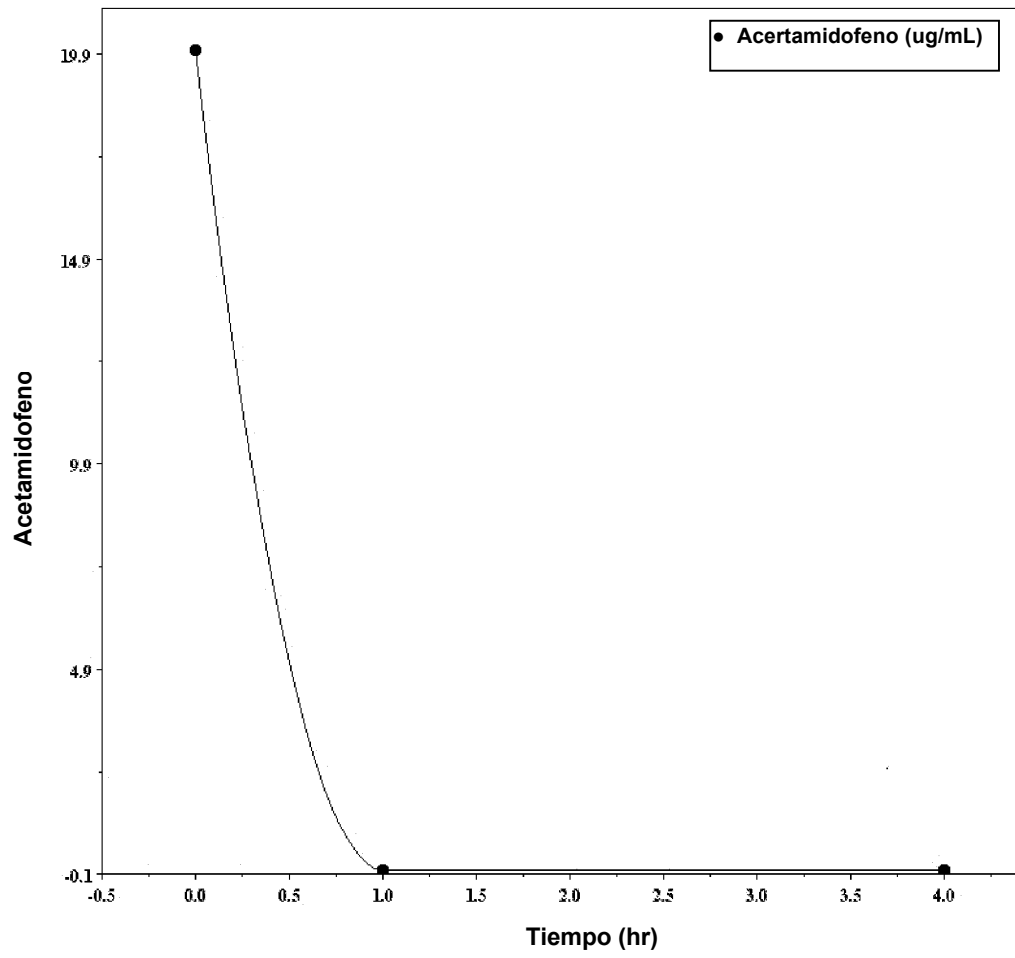


Figura 14

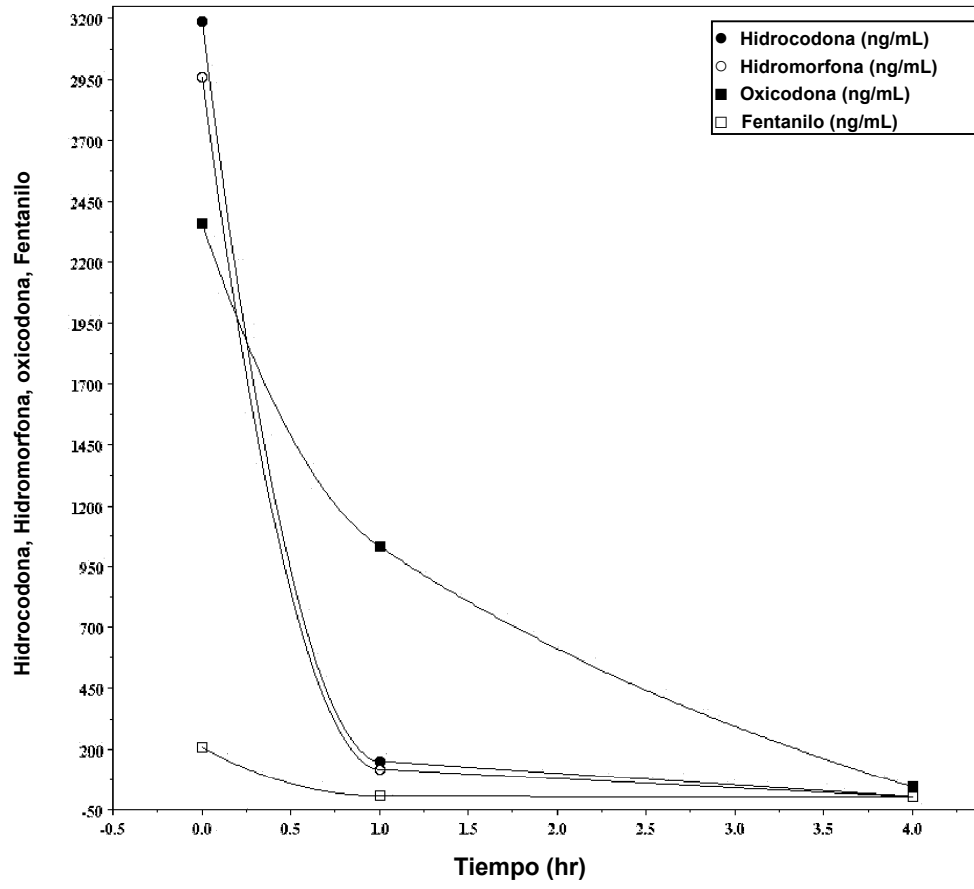


Figura 15

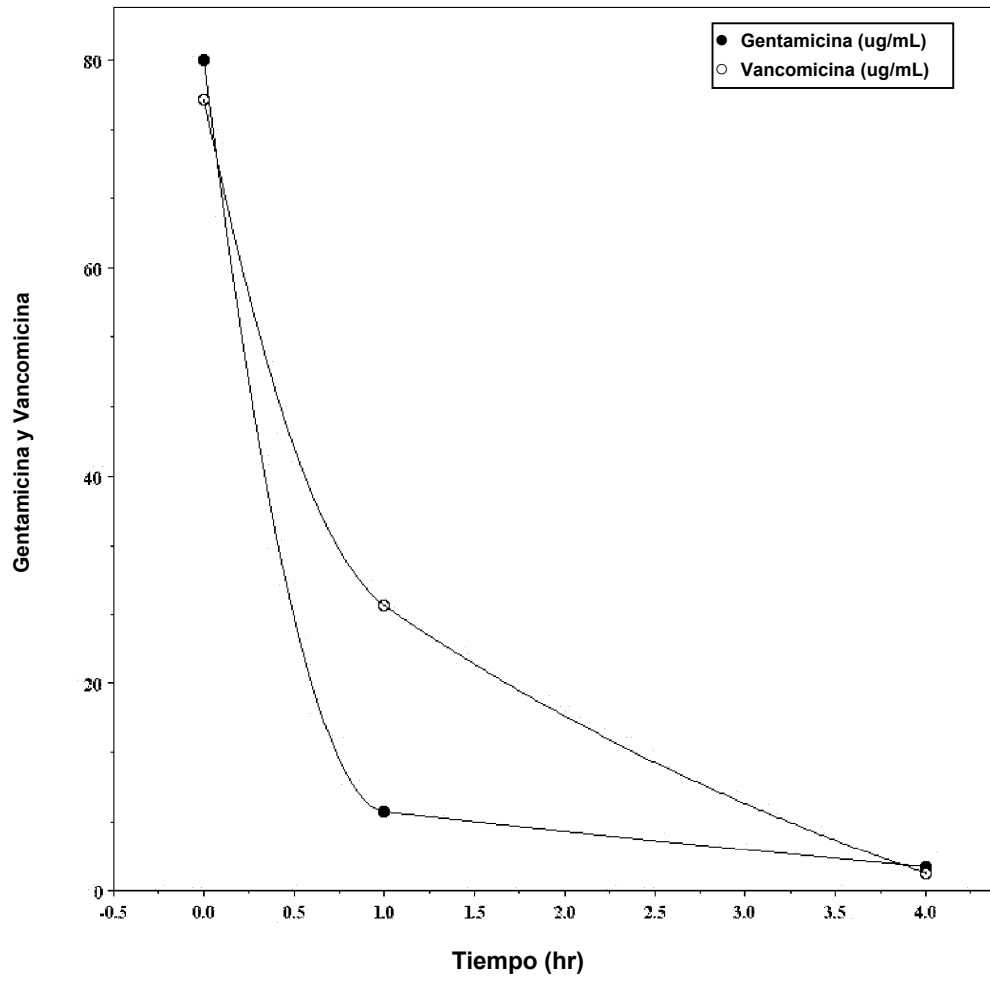


Figura 16

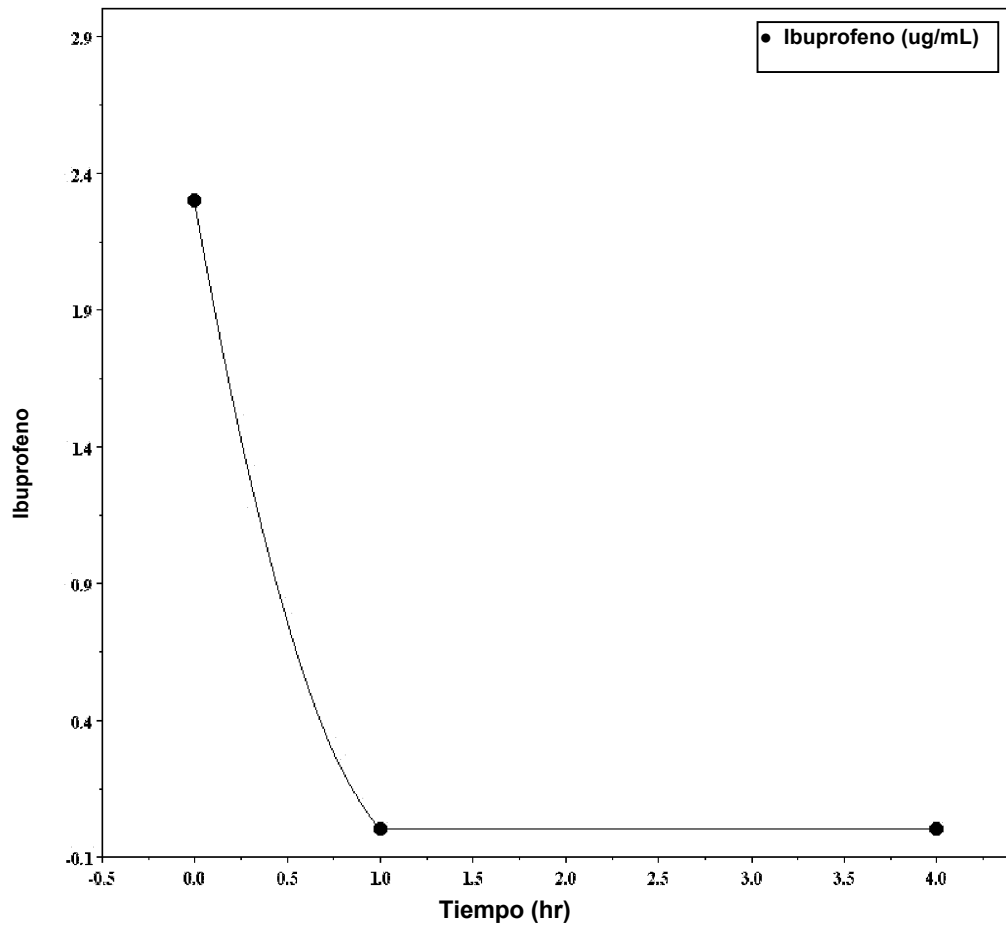


Figura 17