

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 821 698**

(51) Int. Cl.:
A61B 5/00
(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2015 PCT/US2015/051239**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16048901**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2015 E 15844276 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2020 EP 3197342**

(54) Título: **Dispositivo de hemoperfusión portable**

(30) Prioridad:

**22.09.2014 US 201462053706 P
17.02.2015 US 201562117108 P**

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

27.04.2021

(73) Titular/es:

**EXTHERA MEDICAL CORPORATION (100.0%)
757 Arnold Drive, Suite B
Martinez, CA 94553, US**

(72) Inventor/es:

**WARD, ROBERT S. y
MCCREA, KEITH R.**

(74) Agente/Representante:

CAÑADAS ARCAS, Dolores

ES 2 821 698 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de hemoperfusión portable

5 REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama beneficio de prioridad a la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 62/117,108, presentada el 17 de febrero de 2015 y a la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 62/053,706, presentada el 22 de septiembre de 2014.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Ante las amenazas inminentes de organismos resistentes a fármacos, brotes virales intratables y armas biológicas tanto conocidas como desconocidas, se requieren nuevas contramedidas para el uso doméstico y militar. Si bien se están realizando importantes investigaciones para desarrollar nuevos antibióticos y vacunas, se están invirtiendo menos esfuerzos en otras posibles contramedidas, como las terapias extracorpóreas de amplio espectro.

Un dispositivo que puede eliminar con seguridad un espectro muy amplio de patógenos y toxinas puede utilizarse para muchos tipos diferentes de amenazas. Otras ventajas son la realización rápida, el riesgo reducido de efectos secundarios y la toxicidad asociada. Sin embargo, una desventaja potencial de las tecnologías extracorpóreas es la portabilidad del dispositivo, el almacenamiento a gran escala y la necesidad de una capacitación técnica significativa para desplegar o responder a un evento con muchas víctimas. Si bien es posible que los fármacos no sufren estas limitaciones, el proceso de descubrimiento y aprobación de fármacos es muy lento, y la industria farmacéutica simplemente no puede responder con suficiente rapidez a los brotes graves si no se dispone de un fármaco.

En la técnica se necesita un dispositivo extracorpóreo eficaz, autónomo y portable, que pueda eliminar toxinas y patógenos del torrente sanguíneo en pacientes expuestos o infectados. Los dispositivos y métodos de la presente invención satisfacen esta necesidad y también proporcionan ventajas adicionales.

La Patente WO 2012/112724 describe un sistema y un método para detectar y eliminar de la sangre o el suero los factores de interés transmitidos por la sangre, como los patógenos y/o las toxinas y/o las citoquinas, mediante el contacto de la sangre con un sustrato sólido, esencialmente no poroso, cuya superficie ha sido tratada con moléculas o grupos químicos que tienen afinidad de unión respecto a los patógenos y/o las toxinas que se van a eliminar.

En la Patente WO 2013/188073 se describe un método para eliminar de la sangre los mediadores que contribuyen a la patogénesis del cáncer mediante el contacto de la sangre con un sustrato sólido, esencialmente no microporoso, cuya superficie ha sido tratada con heparina, sulfato de heparano y, opcionalmente, otras moléculas o grupos químicos que tienen una afinidad de unión con el mediador, y tal que el tamaño de los canales intersticiales dentro de dicho sustrato están en equilibrio con la cantidad de superficie del sustrato intersticial de manera que las altas velocidades de flujo sanguíneo que pasan por dicho sustrato crean un transporte de flujo que se caracteriza por el transporte de convección más que por el transporte de difusión browniana.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En una realización, la presente invención proporciona un dispositivo portátil y/o portable, para la extracción extracorpórea de una toxina y/o un patógeno de la sangre de un individuo infectado con una toxina y/o un patógeno como se establece en las reivindicaciones anexas. El dispositivo portátil y/o portable incluye un cartucho, comprendiendo dicho cartucho un medio de adsorción, tal que el medio de adsorción es un sustrato sólido de gran superficie que tiene como mínimo un adsorbente polisacárido en la superficie con una afinidad de unión o un lugar de unión para la toxina y/o el patógeno, de manera que, cuando la sangre que fluye está en contacto con el medio de adsorción, la toxina y/o el patógeno se unen a los lugares de unión en el como mínimo un adsorbente polisacárido y se separan de la sangre.

La presente divulgación proporciona un dispositivo de hemoperfusión extracorpórea portátil y/o portable, tal que el dispositivo comprende:

un cartucho que comprende el medio de adsorción, tal que el cartucho presenta una primera placa final y una segunda placa final;

un paso de entrada de sangre para permitir que la sangre fluya hacia adentro del dispositivo; y

un paso de salida de sangre para permitir que la sangre fluya hacia afuera del dispositivo, tal que la sangre fluye a través de la primera placa final a través del medio de adsorción y hacia afuera del paso de salida de sangre.

En otra realización, la presente invención proporciona un método *ex vivo* para reducir y/o eliminar una toxina y/o un patógeno de la sangre de un individuo infectado con la toxina y/o el patógeno como se establece en las reivindicaciones anexas. El método extracorpóreo comprende: a) el paso de la sangre del individuo a través de un dispositivo portátil o portable, que comprende un medio de adsorción, tal que el medio de adsorción y las toxinas y/o los patógenos de la sangre forman un complejo adherente; y b) la separación de la sangre resultante del complejo adherente para producir sangre con un nivel reducido de la toxina y/o el patógeno.

En algunos casos, la sangre es seleccionada del grupo que consiste en sangre entera, suero y plasma. En casos preferentes, la sangre es sangre entera. En algunos casos, el medio de adsorción es un sustrato sólido de gran superficie que contiene como mínimo un adsorbente polisacárido. En algunos casos, el como mínimo un adsorbente polisacárido es seleccionado del grupo compuesto por heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico, ácido siálico, carbohidratos con secuencias de manosa, chitosán y una combinación de los mismos. El sustrato sólido puede incluir una pluralidad de perlas de polímero rígido. Las perlas poliméricas rígidas pueden seleccionarse del grupo compuesto por poliuretano, polimetilmetacrilato, polietileno o copolímeros de etileno y otros monómeros, polietilenimina, polipropileno y poliisobutileno. Alternativamente, el sustrato sólido puede incluir una o una pluralidad de fibras huecas. En algunos casos, el dispositivo utilizado en el método también incluye una bomba.

El dispositivo portátil y/o portable es una bolsa de sangre.

En algunos casos, al realizar el método descrito en el presente documento, la toxina o el patógeno en la sangre se reduce en aproximadamente de un 10% a aproximadamente un 100%, por ejemplo, en aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 35% aproximadamente un 40%, aproximadamente un 45%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 75%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90%, aproximadamente un 95% o aproximadamente un 100%. En algunos casos, el patógeno en la sangre se reduce en aproximadamente de un 10% a aproximadamente un 100%, por ejemplo, en aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 35% aproximadamente un 40%, aproximadamente un 45%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 75%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90%, aproximadamente un 95% o aproximadamente un 100%.

En algunos casos, la toxina se selecciona del grupo compuesto por toxina de *Clostridium botulinum*, toxina ricina de *Ricinus communis*, toxina epsilon de *Clostridium perfringens*, toxina Shiga y una combinación de las mismas. En algunos casos, el patógeno se selecciona del grupo compuesto por virus del Ébola, virus de Marburgo, virus de Lassa, virus Junín, virus Machupo, virus Guanarito, virus Chapare, virus Lugo, virus del dengue, virus Garis, virus Ilesha, virus de la fiebre del valle del Rift, virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur, virus de la fiebre amarilla, virus Seoul, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la nefropatía epidémica escandinava, hantavirus, variola virus, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, y *Francisella tularensis* y una combinación de los mismos. En otros casos, el patógeno es el virus del Ébola, virus de Marburgo, virus de Lassa, virus del dengue, variola virus, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* y una combinación de los mismos.

En algunos casos, el como mínimo un adsorbente polisacárido es seleccionado del grupo compuesto por heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico, ácido siálico, carbohidratos con secuencias de manosa, chitosán y una combinación de los mismos. El sustrato sólido puede incluir una pluralidad de perlas poliméricas rígidas. Las perlas poliméricas rígidas pueden seleccionarse del grupo compuesto por poliuretano, polimetilmetacrilato, polietileno o copolímeros de etileno y otros monómeros, polietilenimina, polipropileno y poliisobutileno. Alternativamente, el sustrato sólido puede incluir una o una pluralidad de fibras huecas o sólidas.

En el presente documento también se proporciona un kit que incluye el dispositivo portátil y/o portable descrito en el presente documento y un manual de instrucciones tal como se establece en las reivindicaciones anexas. En algunos casos, el kit incluye solución salina estéril. El kit también puede incluir un agente anticoagulante, por ejemplo, heparina, o un agente terapéutico farmacéuticamente eficaz, por ejemplo, un fármaco antiviral, un fármaco antibacteriano o un fármaco antitoxina.

También se proporciona en el presente documento un uso de un dispositivo portátil y/o portable tal como se establece en las reivindicaciones anexas.

Este y otros casos, objetos y realizaciones se volverán más evidentes cuando se lean con la descripción detallada a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 La figura 1 es una ilustración esquemática de un dispositivo de bomba Seraph® integrado con un catéter de lumen dual.
- 10 La figura 2 es una ilustración esquemática de un dispositivo de bomba Seraph® integrado con acceso separado para la sangre arterial (suministro) y venosa (retorno).
- 15 La figura 3 es una ilustración esquemática de una realización a modo de ejemplo de un dispositivo Seraph® portable sin bomba externa. El flujo sanguíneo es impulsado por la presión diferencial entre la presión arterial y la venosa.
- 20 La figura 4 es una ilustración esquemática de un dispositivo de bomba Seraph® integrado con acceso separado para la sangre arterial y la venosa. El dispositivo tiene una fuente de energía y controles electrónicos remotos.
- 25 La figura 5 es una ilustración esquemática de un dispositivo w de bomba Seraph® integrado con un catéter de lumen dual. El dispositivo tiene una fuente de energía y controles electrónicos remotos.
- 30 La figura 6 es una ilustración esquemática de realizaciones a modo de ejemplo del cartucho de filtración que contiene el medio de adsorción de patógenos y toxinas. El cartucho puede ser cilíndrico 610, contorneado 620 o en forma de bloque 630.
- 35 Las figuras 7A-B ilustran un dispositivo y un tratamiento según la invención sin hardware o instrumentos. La figura 7A ilustra la recogida de sangre a través de un filtro. La figura 7B muestra una transfusión autóloga de sangre purificada a través de un filtro según la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

- 40 La presente invención se refiere, en parte, a un dispositivo extracorpóreo portátil y/o portable para eliminar toxinas y/o patógenos de sangre infectada o contaminada. El método incluye el uso de un medio de adsorción que se une a las toxinas y/o los patógenos, que se pueden separar de la sangre del sujeto. Se da a conocer que la sangre libre de toxina y/o patógeno puede volver a perfundirse de forma continua o intermitente al sujeto.
- 45 **I. Definiciones**
- Tal como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuye, salvo que se especifique lo contrario.
- 50 El término "terapia extracorpórea" se refiere a un procedimiento médico que se lleva a cabo fuera del cuerpo. En algunos casos, las terapias extracorpóreas incluyen métodos en los cuales un fluido corporal como la sangre se toma del individuo y los productos deseados, tales como, pero sin limitarse a, oxígeno, anticoagulantes sanguíneos, anestésicos y similares se añaden al fluido corporal antes de retornarlo al sujeto. En otros casos, una terapia extracorpórea incluye retirar productos no deseados como toxinas o venenos de origen natural del cuerpo o fluidos corporales.
- 55 El término "medio de adsorción" se refiere a un material al cual una célula, organismo, virus, toxina, patógeno, polipéptido, polinucleótido, molécula química, molécula pequeña, molécula biológica o fragmentos de los mismos se puede adherir a su superficie.
- 60 El término "complejo de adherencia" se refiere a un complejo de como mínimo dos moléculas, tal que la primer molécula está adherida (enlazada, acoplada o unida) a la superficie de un sustrato y la segunda molécula está adherida a la primera molécula.
- 65 El término "de gran superficie" se refiere a la característica de presentar una gran relación específica entre la superficie y el volumen.
- 70 El término "adsorbente" se refiere a un sustrato sólido con un compuesto químico, una molécula biológica o un material que está adherido (por ejemplo, enlazado, acoplado o unido) al mismo. En algunos casos, el adsorbente es el propio sustrato sólido. En una realización, un adsorbente es una resina polimérica con un polisacárido unido a la misma.
- 75 El término "perlas poliméricas rígidas" se refiere a perlas, gránulos, pellets, esferas, partículas, microcápsulas, esferas, microesferas, nanoesferas, microperlas, nanopelículas, micropartículas, nanopartículas y similares hechos a partir de una resina polimérica.

El término "carbohidrato" se refiere a una molécula que contiene átomos de carbono, hidrógeno y oxígeno, y habitualmente con la fórmula empírica $C_x(H_2O)_y$, donde x e y son números diferentes. Los ejemplos de carbohidratos incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos.

5 El término "polisacárido" se refiere a una molécula de unidades de monosacárido unidas entre sí mediante enlaces glicosídicos y con una fórmula empírica $C_x(H_2O)_y$, donde x se encuentra entre 200 y aproximadamente 3000.

10 El término "superficie hidrófila" incluye una superficie con un ángulo de contacto de agua inferior a 90° cuando la superficie es plana.

15 El término "afinidad baja a sulfato de heparano" en el contexto de una bacteria, se refiere a la afinidad de unión baja de la bacteria respecto a sulfato de heparano. En algunos casos, la afinidad de unión se determina utilizando ensayos estándar, como el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para sulfato de heparano. En otros casos, la afinidad de unión se determina en base a un análisis predictivo, tal como un análisis de las supuestas proteínas de unión de sulfato de heparano expresadas por el patógeno, por ejemplo, la bacteria. El término "sin afinidad respecto a sulfato de heparano" se refiere a que no existe afinidad de unión o se trata de una afinidad inferior a lo detectable respecto a sulfato de heparano. El término "sin afinidad respecto a sulfato de heparano" se refiere a que no existe afinidad de unión o existe una afinidad inferior a lo detectable respecto a sulfato de heparano.

II. Descripción detallada de las realizaciones

25 Se ha dado a conocer que el dispositivo de hemoperfusión portable contiene como mínimo un medio de adsorción optimizado para una caída de presión mínima, en el que la presión arterial se utiliza para mover la sangre entera a lo largo del lecho de adsorción y se retorna al suministro venoso. En algunos casos de la divulgación, una bomba de sangre está ubicada en serie con el dispositivo de adsorción para proporcionar presión externa para aumentar el flujo sanguíneo a lo largo y/o a través del medio de adsorción. La bomba puede integrarse opcionalmente en el cartucho extracorpóreo para reducir el tamaño y el peso. Las bombas, tales como las bombas centrífugas que están integradas en el cartucho incluyen, pero no se limitan a, el sistema The Arteriovenous Fistula Eligibility (AFE) System™ de Flow Forward Medical o el dispositivo de asistencia circulatoria (CAD) Synergy Pocket Circulite® de HeartWare®. Si se utiliza con acceso a sangre venosa, el flujo de entrada puede controlarse utilizando métodos establecidos para evitar el colapso venoso.

35 Una fuente de energía y un control por ordenador pueden integrarse de forma opcional en el módulo de bomba del dispositivo. En otros casos, se utiliza un suministro de energía separado y portable, y opcionalmente se reutiliza si se conecta a un dispositivo subsiguiente. Para fines de eliminación, una batería o fuente de energía y módulo de ordenador pueden extraerse del dispositivo integrado antes de la eliminación o la incineración. Para cartuchos con una bomba rotativa integrada, el suministro de sangre y el retorno tienen lugar mediante una aguja o un catéter de lumen dual. Los catéteres de lumen individual también se utilizan para el suministro arterial y el retorno venoso, o para el suministro venoso y el retorno venoso.

45 En algunos casos, las líneas de sangre se acoplan previamente al cartucho que contiene el medio de adsorción. El volumen de retención del dispositivo se puede minimizar y se puede incluir un volumen de solución salina estéril en el dispositivo integrado para la preparación y la desaireación del circuito. Las características de seguridad adicionales incluyen, pero no se limitan a, una trampa de burbujas en la línea de retorno venoso, sensores de presión y filtros de malla. También se puede incluir un control de anticoagulación sistémica que se controlara través de inyección de líquido Venturi.

50 La presente divulgación proporciona un dispositivo de hemoperfusión extracorpórea portátil y/o portable, tal que el dispositivo comprende:

55 un cartucho que comprende el medio de adsorción, tal que el cartucho presenta una primera placa final y una segunda placa final;

un paso de entrada de sangre para permitir que la sangre fluya hacia adentro del dispositivo; y

60 un paso de salida de sangre para permitir que la sangre fluya hacia afuera del dispositivo, tal que la sangre fluye a través de la primera placa final a través del medio de adsorción y hacia afuera del paso de salida de sangre.

65 En relación con la figura 1, se describe un dispositivo 100 de hemoperfusión extracorpórea. El dispositivo 100 incluye un catéter o una aguja 140 de lumen dual, un medio 110 de adsorción de patógeno o toxina (*por ejemplo*, filtro de sangre por afinidad Seraph® Microbind®; ExThera Medical, Berkeley, CA) y placas finales 130 y 135 porosas en los extremos superior e inferior del medio, dos pasos 150 y 160 de sangre en comunicación de fluido con una bomba 120 centrífuga opcional. La unidad que aloja la bomba centrífuga también puede contener una batería y un sistema electrónico que controle el dispositivo. El paso 150 de entrada y el paso 160 de salida están

en comunicación de fluido con la vía de flujo sanguíneo. De forma típica, la sangre entra al dispositivo y está contaminada y luego abandona el dispositivo menos contaminada o descontaminada.

Pasando ahora a la figura 2, se muestra un dispositivo 200 de hemoperfusión extracorpórea integrado con acceso de sangre arterial-venosa y un medio 210 de adsorción de patógeno/toxina. El dispositivo 200 incluye un catéter 240 arterial para que la sangre entre al dispositivo y un catéter 250 venoso para que la sangre libre de toxinas y/o libre de patógenos salga del dispositivo. Tras entrar al dispositivo, la sangre atraviesa la bomba 220 centrífuga y pasa a través de una placa final 235 porosa antes de entrar en contacto con el medio 210 de adsorción de patógeno/toxina del cartucho. La sangre es bombeada entonces a través de una segunda placa final 230 porosa y fluye hacia afuera a través del catéter 250 venoso y hacia el sujeto. Está contemplado que el dispositivo se pueda usar "sobre el terreno", es decir, fuera del entorno clínico u hospitalario si fuera necesario.

La figura 3 ilustra una realización de un dispositivo 300 de hemoperfusión extracorpórea portable sin bomba externa. El flujo sanguíneo a través del dispositivo 300 es impulsado por la presión diferencial entre la presión arterial y la venosa. La sangre entra al dispositivo a través del catéter 340 arterial y pasa por la base del dispositivo y luego a través de la placa final 330 porosa y entra en contacto con el medio 310 de adsorción. La sangre purificada fluye a través de una segunda placa final 320 porosa y luego sale del cartucho a través del catéter 350 venoso para volver a entrar al sujeto. En algunos casos, un dispositivo de este tipo no tiene bomba, fuente de energía o controles electrónicos.

A continuación, la figura 4 proporciona un dispositivo 400 de hemoperfusión extracorpórea portable con un catéter 450 de lumen dual y una fuente de energía y sistema electrónico 430 remotos. El dispositivo contiene un catéter o una aguja 450 de lumen dual, una bomba 420 centrífuga, un medio 410 de adsorción y un paquete de baterías y sistema electrónico 430 externos. La sangre infectada o contaminada entra al dispositivo 400 a través del extremo del catéter y el paso 450 de entrada. La sangre pasa a la bomba centrífuga, que está controlada y es alimentada por la batería y el sistema electrónico 430 remotos. La sangre fluye a través de la placa final 445 porosa y entra en contacto con el medio 410 de adsorción. El medio de adsorción extrae toxinas y patógenos de la sangre. La sangre procesada pasa luego a través de la segunda placa final 440 porosa y el paso 470 de salida. La sangre sale del cartucho y fluye a través de la línea de sangre y vuelve a entrar al sujeto a través del catéter o la aguja 450 de lumen dual. El módulo 430 de paquete de baterías y sistema electrónico puede desacoplarse del dispositivo de cartucho y bomba y montarse a un dispositivo de cartucho y bomba no utilizado.

En relación con la figura 5, un dispositivo 500 de adsorción y bomba integrado, con acceso 550, 560 de sangre arterial y venosa respectivamente, y un módulo 530 de fuente de energía y sistema electrónico remotos. El dispositivo incluye un catéter 550 arterial, un catéter 560 venoso, líneas de sangre, una bomba 520 centrífuga, un medio 510 de adsorción de patógenos y toxinas, y un paquete de batería y sistema electrónico 530 externos. La sangre infectada o contaminada entra a través del catéter arterial y pasa a través de la línea de sangre hacia el dispositivo. La bomba 520 centrífuga pasa la sangre a través de la placa final 545 porosa para que entre en contacto con el medio 510 de adsorción. La sangre procesada fluye a través de la segunda placa final 540 porosa y luego del paso de salida. La sangre libre de toxinas y/o libre de patógenos vuelve a entrar al sujeto a través del catéter 560 venoso. El cartucho que contiene el medio de adsorción y la bomba es controlado por un módulo 530 de paquete de baterías y sistema electrónico que son independientes del dispositivo de adsorción y bomba. El módulo 530 de paquete de baterías y sistema electrónico puede desacoplarse de los otros componentes del dispositivo y utilizarse con otros dispositivos.

Pasando a la figura 6, tal como se ilustran en la misma, existen varias realizaciones del cartucho que son utilizadas en el dispositivo de hemoperfusión extracorpórea portable descrito en las figuras 1-5. El cartucho contiene el medio de adsorción que puede extraer toxinas y patógenos de la sangre y, en algunos casos, una bomba. En algunas realizaciones, el cartucho tiene una forma 610 cilíndrica. En otras realizaciones, el cartucho tiene una forma contorneada que facilita el llevar puesto el dispositivo en una pierna o brazo 620. En otros casos adicionales, el cartucho tiene una forma de bloque o rectangular, que puede optimizar el volumen 630 de almacenamiento.

A. Medio de adsorción

El medio de adsorción para toxinas de moléculas pequeñas puede ser un medio microporoso, tal como carbón activado o resina de cromatografía de exclusión por tamaño, que se ha hecho compatible con la sangre. Medios de adsorción para patógenos, tales como virus, bacterias, hongos o parásitos, se revisten preferentemente con como mínimo un ligando de afinidad, tal como heparina, sulfato de heparano, manosa, dextrosa, otros carbohidratos, anticuerpos, y otras adhesinas, tales como opsoninas. Al incluir ligandos de heparina con otros ligandos sin afinidad por la heparina, mejora enormemente la compatibilidad del dispositivo con la sangre y aumentan significativamente las características de amplio espectro.

El medio de adsorción se selecciona de acuerdo al uso del dispositivo. Por ejemplo, un medio en particular se utiliza para extraer un patógeno de interés, incluyendo, pero no limitándose a, un virus, *por ejemplo*, virus del Ébola, virus de Marburgo, virus de Lassa, virus Junín, virus Machupo, virus Guanarito, virus Chapare, virus Lugo,

virus del dengue, virus Garis, virus Ilesha, virus de la fiebre del valle del Rift, virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur, virus de la fiebre amarilla, virus Seoul, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la nefropatía epidémica escandinava, hantavirus, variola virus; bacterias, *por ejemplo, Bacillus anthracis, Yersinia pestis, y Francisella tularensis*; o toxinas, *por ejemplo, toxina de Clostridium botulinum, toxina ricina de Ricinus communis, toxina épsilon de Clostridium perfringens, y toxina Shiga*. Cualquier patógeno o toxina que se una al medio de adsorción contenido dentro del lecho de adsorción o cartucho desecharable puede extraerse con el dispositivo proporcionado en el presente documento.

Variados materiales, en forma y composición, pueden utilizarse como medio de adsorción en la presente invención. Todos los sustratos adsorbentes adecuados proporcionan una gran superficie mientras promueven el transporte de los adsorbatos a los lugares adsorbentes que los unen (principalmente) por transporte de convección o difusión forzado. Los sustratos útiles para crear el medio de adsorción incluyen perlas rígidas no porosas, partículas, o espumas reticuladas, de relleno, un lecho monolítico rígido (*por ejemplo* formado por perlas o partículas sinterizadas), una columna rellena de telas tejidas o no tejidas, una columna rellena de un hilo o fibras sólidas o huecas, monofilamentosas, mesoporosas o microporosas, un cartucho enrollado en espiral formado por una película plana o una membrana densa, o una combinación de medios como un cartucho mixto de perlas/tela. En algunas realizaciones, un sustrato adecuado para el uso en la presente invención es uno que inicialmente es mesoporoso o microporoso pero se vuelve esencialmente no poroso durante el tratamiento de la superficie antes, durante o después de la creación de los lugares de adsorción.

Un sustrato útil es en forma de perlas o partículas sólidas. Las perlas pueden fabricarse de materiales que son lo suficientemente rígidos como para resistir deformaciones o la compactación bajo las velocidades y presiones de flujo presentes. En algunas realizaciones, una rigidez suficiente del sustrato es la ausencia de un aumento significativo de la caída de presión a lo largo del lecho de adsorción durante aproximadamente una hora de flujo de agua o solución salina a velocidades de flujo clínicas típicas. Por ejemplo, una rigidez de sustrato adecuada es un aumento de la caída de presión <10-50% en relación a la caída de presión inicial (*por ejemplo, medida durante el primer minuto de flujo*) cuando se mide para una velocidad de flujo similar, *por ejemplo, de solución salina*.

Las perlas de sustrato adsorbente pueden fabricarse de un número de materiales biocompatibles diferentes, tales como polímeros naturales o sintéticos o materiales no poliméricos, incluyendo vidrios, cerámicas y metales, que están esencialmente libres de impurezas lixiviadas. Algunos polímeros a modo de ejemplo incluyen poliuretano, polimetilmetacrilato, polietileno o copolímeros de etileno y otros monómeros, polietilenimina, polipropileno y polisobutileno. Ejemplos de sustratos útiles incluyen el polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE) no poroso. Otras perlas adecuadas son poliestireno, polietileno de alta densidad y baja densidad, sílice, poliuretano y quitosano.

Los métodos para fabricar dichas perlas se conocen de la técnica. Por ejemplo, las perlas de polietileno adecuadas y otras perlas de poliolefinas se producen directamente durante el proceso de síntesis. En algunos casos, las perlas son procesadas para obtener el tamaño y la forma deseados. Otros polímeros pueden requerir molienda o secado por aspersión y clasificación, u otro tipo de procesamiento para crear perlas con la distribución de tamaños y forma deseadas.

En algunos casos, el medio de adsorción de la presente invención proporciona una superficie para adherir un adsorbente polisacárido que pueda unir el patógeno bacteriano. En algunas realizaciones, el medio de adsorción incluye un sustrato sólido de gran superficie que tiene como mínimo un adsorbente polisacárido en la superficie del mismo.

En otros casos, el medio de adsorción de la presente invención proporciona una superficie hidrófila sin un adsorbente polisacárido ("una superficie desnuda"). En algunas realizaciones, el medio de adsorción incluye un sustrato sólido de gran superficie y una superficie catiónica hidrófila. En otras realizaciones, el medio de adsorción incluye un sustrato sólido de gran superficie y una superficie neutra hidrófila.

El sustrato sólido es un material que incluye, pero no se limita a, polietileno, poliestireno, polipropileno, polisulfona, poliacrilonitrilo, policarbonato, poliuretano, sílice, látex, vidrio, celulosa, agarosa reticulada, quitina, quitosano, dextrano reticulado, algirato reticulado, silicona, fluoropolímero y otros polímeros sintéticos. El sustrato sólido de gran superficie puede ser una pluralidad de monocapas adsorbentes, filtros, membranas, fibras sólidas, fibras huecas, partículas o perlas. Opcionalmente, el sustrato sólido puede estar presente de otras maneras o formas, proporcionando una gran superficie.

En algunos casos, el sustrato sólido es una pluralidad de perlas poliméricas, tales como polietileno, poliestireno, polipropileno, polisulfona, poliacrilonitrilo, policarbonato, poliuretano, sílice, látex, vidrio, celulosa, agarosa reticulada, quitina, quitosano, dextrano reticulado, algirato reticulado, silicona, fluoropolímero y perlas poliméricas sintéticas. Preferentemente, las perlas poliméricas rígidas son perlas de polietileno.

El tamaño del sustrato sólido puede seleccionarse en función del volumen de la muestra de prueba utilizada en el ensayo u otros parámetros. En algunas realizaciones, cada perla de la pluralidad de perlas poliméricas rígidas tiene un diámetro exterior medio de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 1 mm, *por ejemplo*, 1 µm, 2 µm, 3 µm, 4 µm, 5 µm, 6 µm, 7 µm, 8 µm, 9 µm, 10 µm, 15 µm, 20 µm, 25 µm, 30 µm, 35 µm, 45 µm, 55 µm, 60 µm,

- 5 65 µm, 70 µm, 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 95 µm, 100 µm, 200 µm, 300 µm, 400 µm, 500 µm, 600 µm, 700 µm, 800 µm, 900 µm, o 1 mm. En otras realizaciones, cada perla de la pluralidad de perlas poliméricas rígidas tiene un diámetro medio de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 200 µm, *por ejemplo*, 10 µm, 15 µm, 20 µm, 25 µm, 30 µm, 35 µm, 45 µm, 55 µm, 60 µm, 65 µm, 70 µm, 75 µm, 80 µm, 85 µm, 90 µm, 95 µm, 100 µm, 105 µm, 110 µm, 115 µm, 120 µm, 125 µm, 130 µm, 135 µm, 140 µm, 145 µm, 150 µm, 155 µm, 160 µm, 165 µm,
- 10 170 µm, 175 µm, 180 µm, 185 µm, 190 µm, 195 µm, 200 µm o más.

En algunas realizaciones, las perlas útiles tienen un tamaño que abarca de aproximadamente 100 micras (µm) a 500 µm, o más de diámetro, *por ejemplo*, 100 µm, 150 µm, 200 µm, 250 µm, 300 µm, 350 µm, 400 µm, 450 µm, 500 µm, o más de diámetro. En algunas realizaciones, las perlas útiles tienen un tamaño que abarca de aproximadamente 150 micras (µm) a 450 µm, o más de diámetro, *por ejemplo*, 150 µm, 200 µm, 250 µm, 300 µm, 350 µm, 400 µm, 400 µm, 450 µm, 500 µm, o más de diámetro. Por ejemplo, las perlas de polietileno de DSM Biomedical (Berkeley, CA) que tienen un diámetro medio de 300 µm son adecuadas para la presente invención.

- 20 Las perlas pueden ser sinterizadas para formar una estructura porosa monolítica tanto por medios químicos como físicos. Las perlas de polietileno pueden sinterizarse calentando las perlas por encima de su temperatura de fusión en un cartucho y aplicando presión. El tamaño de poro intersticial resultante es ligeramente inferior que el tamaño de poro intersticial de un lecho lleno de perlas no sinterizadas de igual tamaño. Esta reducción puede determinarse empíricamente y utilizarse para producir el tamaño de poro intersticial final deseado.

- 25 25 Las espumas reticuladas tienen células abiertas y pueden fabricarse de, por ejemplo, poliuretanos y polietilenos. El control del tamaño de poro puede lograrse controlando el método de fabricación. En general, las espumas reticuladas pueden tener entre 3 y 100 poros/pulgadas y pueden presentar una superficie de $\geq 66 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$.

- 30 30 En algunas realizaciones, el sustrato es una membrana de barrera, *por ejemplo*, una lámina no porosa. Alternativamente, una membrana microporosa puede volverse no porosa llenando los poros con material esencialmente no poroso, *por ejemplo*, un polímero. La membrana en forma de hoja o de una fibra sólida o hueca puede disponerse dentro de un alojamiento o un contenedor.

- 35 35 El medio de adsorción puede estar en un recipiente, tal como una columna, cartucho, tubo, tubo de centrifugadora, y similares, o en cualquier recipiente en el cual las células sanguíneas que no son capturadas por el medio de adsorción de unión polisacárido pueden extraerse sin perturbar el patógeno bacteriano adherido al medio.

- 40 40 El sustrato se proporciona típicamente dentro de un alojamiento o contenedor, tal como una columna que está diseñada para retener el sustrato dentro del contenedor y permitir que la sangre o el suero fluya sobre la superficie del sustrato. El sustrato puede disponerse dentro del contenedor de forma que maximice la unión de los adsorbatos a los lugares de adsorción del sustrato. El alojamiento o contenedor puede tener una estructura superficial macroporosa que proporcione una gran superficie a la sangre o el suero.

- 45 45 Una columna u otra forma de alojamiento puede rellenarse o bien con tela heparinizada tejida o no tejida o la heparina, sulfato de heparano o se pueden adherir lugares de adsorción sin heparina, por ejemplo, mediante enlaces covalentes, iónicos u otros enlaces químicos o físicos, después de llenar el alojamiento con el medio de sustrato. Controlando el denier o la densidad de la tela durante el tejido o tejido de punto o durante la creación de una tela no tejida, se puede controlar el tamaño de poro intersticial. Las telas no tejidas útiles pueden ser en forma de fieltros, telas meltblown o hiladas electrostáticamente, con una orientación aleatoria, que se mantienen unidas por el entrelazamiento de las fibras y/o la adhesión o cohesión de las fibras que se cruzan. Las telas tejidas útiles tienen una estructura más definida y menos aleatoria.

- 55 55 Una columna puede llenarse con fibras o hilos hechos de fibras. El polietileno y otras fibras pueden ser extraídos en fibras monofilamentosas finas huecas o sólidas, o en hilos multifilamentosos, que pueden utilizarse de relleno en cartuchos, de la misma manera que las membranas de fibra hueca se instalan en los cartuchos de hemodiálisis convencionales o en los oxigenadores de sangre. En la presente invención, las fibras huecas originalmente porosas se convierten en densas o no porosas antes, durante o después de la unión de heparina u otros adsorbentes a la superficie exterior y/o interior. Dyneema Purity® de Royal DSM es una fibra sólida altamente resistente fabricada de UHMWPE. Dyneema puede heparinizarse y utilizarse de relleno en un cartucho para proporcionar un soporte de gran superficie para extraer citoquinas y patógenos.

- 65 65 Un cartucho enrollado en espiral contiene una película o membrana fina que está enrollada firmemente junto con materiales espaciadores opcionales para evitar el contacto de las superficies adyacentes. La membrana se

puede fabricar de polímeros, tales como poliuretano, polietileno, polipropileno, polisulfona, policarbonato, PET, PBT y similares.

Tal como se ha mencionado anteriormente, para el uso en el método de la invención, el tamaño de los canales o el espacio intersticial entre las perlas individuales para la filtración sanguínea extracorpórea debe optimizarse para evitar una caída de presión fuerte entre la entrada y la salida del cartucho, para permitir el pasaje seguro de las células sanguíneas entre las perlas individuales en un entorno de flujo elevado y proporcionar la superficie intersticial apropiada para la unión del adsorbente polisacárido a las citoquinas o patógenos en la sangre. Por ejemplo, en un lecho de relleno compacto de perlas aproximadamente esféricas de 300 micras, un tamaño de poro intersticial apropiado es de aproximadamente 68 micras en diámetro.

Varios métodos para realizar adsorbentes y los adsorbentes propiamente dichos se dan a conocer en la Patente de EE.UU. nº 8,663,148; las publicaciones de solicitudes de Patentes de EE.UU. nº US2009/0136586, US2010/0249689, US2011/0184377 y US2012/0305482, y las solicitudes de patente provisionales de EE.UU. nº 61/902,070, presentada el 8 de noviembre de 2013, y nº 61/984,013, presentada el 24 de abril de 2014.

En algunas realizaciones, las superficies del dispositivo en contacto con la sangre pueden modificarse para mejorar o aumentar la compatibilidad con la sangre. Por ejemplo, las superficies pueden modificarse con heparina u otros modificadores de sustancia activos, adheridos opcionalmente al punto final.

B. Métodos de uso

Los dispositivos portables y los métodos dados a conocer en el presente documento pueden utilizarse para reducir el nivel de toxinas y/o patógenos en un individuo. El método dado a conocer puede incluir la obtención de sangre de un individuo, el pasaje de la sangre a través de un cartucho que contiene un medio de adsorción y la nueva perfusión de la sangre pasada al individuo. El dispositivo y los métodos de uso del mismo pueden reducir el número de toxinas y/o patógenos en la sangre infectada o contaminada de un individuo.

En algunas realizaciones, un reactivo anticoagulación se añade a la sangre tras entrar al dispositivo. Se ha dado a conocer que una terapia farmacológica, *por ejemplo*, una terapia antiviral también puede administrarse a la sangre pasada antes de que vuelva a entrar al individuo.

Los dispositivos pueden utilizarse "sobre el terreno", tal como en un entorno no clínico. Por ejemplo, el dispositivo puede ser llevado puesto por un individuo fuera de una clínica o un hospital. En algunas realizaciones, el dispositivo se utiliza en un entorno clínico u hospitalario. Puede utilizarse como terapia adjunta y utilizarse en combinación con una terapia farmacológica, tal como un fármaco antiviral.

Los dispositivos pueden ser desechables o para uso único. En algunos casos, los dispositivos incluyen líneas de sangre previamente acopladas, catéteres arteriales y/o venosos y un cartucho que contiene el medio de adsorción. En algunas realizaciones, un kit utilizable para realizar los métodos proporcionados en el presente documento incluye un dispositivo extracorpóreo portable. En el kit puede incluirse un manual de instrucciones.

III. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar la divulgación, pero no para limitar la invención reivindicada.

El ejemplo 1 ilustra el uso de un dispositivo extracorpóreo portable que puede extraer un patógeno de la sangre de un paciente infectado o del que se sospecha que está infectado con el patógeno transmitido por la sangre.

El dispositivo, tal como se ilustra en la figura 1, está conectado a una de las arterias periféricas del paciente mediante un catéter o aguja 140 de lumen dual. La sangre que contiene o se sospecha que contiene un patógeno, tal como un virus, fluye hacia el dispositivo a través de un paso 150 de entrada y atraviesa el cartucho que contiene el medio 110 de adsorción. Una bomba centrífuga o rotativa, o una bomba 120 pulsátil que está integrada en el alojamiento del dispositivo, facilita el movimiento de la sangre a través de una primera placa 135 final porosa y el contacto con el medio de adsorción. La bomba es alimentada por la batería 120 y controlada por el sistema electrónico 120, estando ambos alojados en el dispositivo. El patógeno en la sangre queda inmovilizado en la superficie del medio de adsorción mediante unión al medio y/o a uno o más polisacáridos adheridos a la superficie del sustrato sólido del medio. La velocidad de flujo de la sangre se establece para optimizar la inmovilización del patógeno en el medio de adsorción. Los constituyentes de la sangre que no se unen al medio de adsorción pasan por una segunda placa final 130 porosa y salen del cartucho a través del paso 160 de salida. Una línea de sangre lleva la sangre que contiene un nivel reducido de patógeno de vuelta al paciente a través del catéter o la aguja 140 de lumen dual.

El ejemplo 2 ilustra varias realizaciones de la presente invención.

En algunos casos, el dispositivo portátil y/o portable para la afinidad extracorpórea comprende un medio de adsorción que extrae de forma rápida y segura patógenos y toxinas de la sangre entera en el tratamiento de una amplia variedad de infecciones del torrente sanguíneo. Esto incluye virus, parásitos y bacterias resistentes a los fármacos, tal como se muestra en la tabla 1. El medio no induce a la coagulación o a una respuesta inflamatoria en la sangre con la que entra en contacto, un problema común con otros dispositivos similares a la diálisis que utilizan diferentes lugares de unión para capturar una gama limitada de adsorbatos.

El medio de adsorción comprende perlas de polietileno pequeñas con una capa superficial permanente de heparina unida químicamente. Su superficie de "heparina adherida a los puntos finales" es extremadamente compatible con la sangre. Imita las propiedades de los vasos sanguíneos sanos, que unen "antitrombina III" para evitar que la sangre que fluye a través de ellos se coagule. La heparina imita las propiedades del sulfato de heparano (HS) presente en las células endoteliales que recubren las venas y arterias, uniendo a los mismos patógenos y toxinas que atacan al HS cuando invaden el torrente sanguíneo. Esto desvía a los patógenos causantes de la enfermedad de la sangre a la superficie de un cartucho desecharable según la invención. Tras algunas horas de tratamiento, el dispositivo reduce la concentración de patógenos circulantes hasta un nivel no detectable, sin generar los productos secundarios tóxicos que se liberan cuando los fármacos antiinfecciosos matan a los patógenos circulantes.

Tabla 1

Bacterias resistentes a los fármacos	Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas	Virus, hongos y toxinas
SARM	<i>S. aureus</i>	<i>E. Coli</i>	HSV-1, HSV-2, CMV, adenovirus, Ébola
CRE – <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i>	<i>S. pneumonia</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>C. albicans</i>
ESBL – <i>K. pneumoniae</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	LPS/endotoxina
VRE – <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>P. aeruginosa*</i>	<i>S. a.</i> α-hemolisina, "antígeno protector" de ántrax

Los patógenos y las toxinas para los cuales ya se ha confirmado la unión al medio de adsorción según la invención están listados en la tabla 1. Los métodos y dispositivos del presente documento son eficaces contra el dengue y la malaria (incluidos los glóbulos rojos en roseta) y varios otros patógenos y toxinas.

En algunos casos, el cartucho según la invención se utiliza en una terapia similar a la diálisis durante la cual una máquina de diálisis hace circular continuamente la sangre del paciente a través del cartucho y de vuelta al paciente. Un tratamiento típico es de 4 horas, en función de la velocidad de flujo y la concentración inicial de patógenos en la sangre. La unidad clínica actual tiene el tamaño de un cartucho de dializador y contiene aproximadamente 160 gramos de "medio" adsorbente funcional de heparina. Sin embargo, estudios recientes de unión cuantitativa han mostrado que esta cantidad de adsorbente proporciona una capacidad de unión hasta 600 veces mayor que la necesaria para extraer todas las bacterias, hongos o virus presentes durante las infecciones del torrente sanguíneo.

En algunos casos, la eficiencia de unión es del 70 al 99% por pasaje a través del dispositivo según la invención. Esto hace posible reducir rápidamente la concentración de patógenos en la sangre. En caso de bacteriemia por SARM, por ejemplo, la concentración en el torrente sanguíneo es típicamente de 10 a 1000 UFC/ml, y frecuentemente inferior a 100 UFC/ml. Un gramo de medio de adsorción funcional de heparina tiene la suficiente capacidad como para unir *todas* las bacterias presentes en cinco litros de sangre con 100 UFC/ml.

Además, debido a que el medio de adsorción evita la coagulación y presenta una resistencia muy baja al flujo de sangre, requiere muy poca diferencia de presión para funcionar. En otros casos, los pacientes pueden tratarse sin máquinas de diálisis.

Existen varias alternativas, de bajo coste, al uso de máquinas de diálisis y forman parte de la presente invención. Estas incluyen, por ejemplo:

Una bomba operada mediante baterías, reutilizable, pequeña, opcionalmente integrada en la unidad, que requiere acceso venoso con una aguja de lumen dual;

Flujo arterial a venoso (con vasopresores opcionales) utilizando la diferencia de presión sanguínea para generar el flujo a través del filtro según la invención; y

Tratamiento mediante una línea venosa de una sola aguja utilizando una bolsa de sangre estándar con un "filtro" adsorbente insertado en el tubo de sangre. (Los vasopresores pueden ser necesarios en caso de hipotensión, aunque un flujo lento durante la recogida se compensa con una perfusión de retorno más rápida).

- Una vez que la bolsa de sangre se llena (≥ 10 min) se eleva por encima del paciente, fluyendo de retorno a través de la bolsa de sangre estándar con "filtro" adsorbente para un segundo tratamiento. Puesto que la dirección de flujo no afecta el rendimiento, la misma unidad de sangre pasa dos veces antes de volver al paciente, logrando una reducción mayor de los niveles de patógenos y toxinas. El proceso se puede repetir varias veces, según sea necesario. Utilizando una bolsa de sangre y un juego de agujas de bajo coste se elimina la necesidad de hardware o instrumentos (un portasueros IV o incluso dos clavos podrían ser suficientes) y reduce en gran medida la necesidad de supervisión por parte de los trabajadores de la salud. Véanse figuras 7A-B.
- En resumen, el coste para implementar la presente terapia en el tratamiento de enfermedades como dengue, malaria y fiebres hemorrágicas puede mantenerse muy bajo reduciendo el tamaño de los filtros actuales (sobredimensionados), y utilizando la gravedad y/o la presión sanguínea para crear el flujo a través del dispositivo.
- Con la compra de heparina y otras materias primas en grandes volúmenes y la fabricación automatizada de filtros más pequeños, la presente invención puede suministrarse a un costo extremadamente bajo, beneficiando al mismo tiempo a millones de personas infectadas por el dengue y la malaria.
- Aunque la invención anterior ha sido descrita con cierto detalle en base a ilustraciones y ejemplos a efectos de claridad de comprensión, un experto en la materia apreciará que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas pueden realizarse ciertos cambios y modificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo portátil y/o portable, para la extracción extracorpórea de una toxina y/o un patógeno de la sangre de un individuo infectado con una toxina y/o un patógeno, tal que el dispositivo comprende:

5 una bolsa de sangre con una línea venosa de una sola aguja que cuenta con un cartucho insertado en línea, comprendiendo dicho cartucho un medio de adsorción, tal que el medio de adsorción es un sustrato sólido de gran superficie que tiene como mínimo un adsorbente polisacárido en la superficie con una afinidad de unión o un lugar de unión para la toxina y/o el patógeno, de manera que, cuando la sangre que fluye está en contacto con dicho medio de adsorción, la toxina y/o el patógeno se unen a lugares de unión en el como mínimo un adsorbente polisacárido y se separan de la sangre; y tal que dicho dispositivo portátil y/o portable no comprende una bomba.

10 15 2. El dispositivo portátil y/o portable, según la reivindicación 1, tal que el como mínimo un adsorbente polisacárido es seleccionado del grupo compuesto por heparina, sulfato de heparano, ácido hialurónico, ácido siálico, carbohidratos con secuencias de manosa, chitosán y una combinación de los mismos.

20 25 3. El dispositivo portátil y/o portable, según la reivindicación 1, tal que el sustrato sólido comprende una pluralidad de perlas poliméricas rígidas.

4. El dispositivo portátil y/o portable, según la reivindicación 1, tal que el sustrato sólido comprende una o una pluralidad de fibras huecas.

5. El dispositivo portátil y/o portable, según reivindicación 1 o 2, tal que el dispositivo es portable.

25 6. Un método no terapéutico y no quirúrgico *ex vivo* para reducir una toxina y/o un patógeno de la sangre de un individuo infectado con la toxina y/o el patógeno, tal que el método comprende:

30 a) el paso de la sangre del individuo a través de un dispositivo, según la reivindicación 1, que comprende un medio de adsorción, tal que el medio de adsorción y las toxinas y/o los patógenos de la sangre forman un complejo adherente; y

b) la separación de la sangre resultante del complejo adherente para producir sangre con un nivel reducido de la toxina y/o el patógeno.

35 7. Un juego que comprende el dispositivo, según la reivindicación 1, y un manual de instrucciones.

8. Un uso no terapéutico y no quirúrgico del dispositivo portátil y/o portable, según la reivindicación 1, para la extracción extracorpórea de una toxina y/o un patógeno de la sangre de un individuo infectado con una toxina y/o un patógeno.

Dispositivo integrado Seraph®/bomba para el uso portátil “sobre el terreno” – catéter de lumen dual

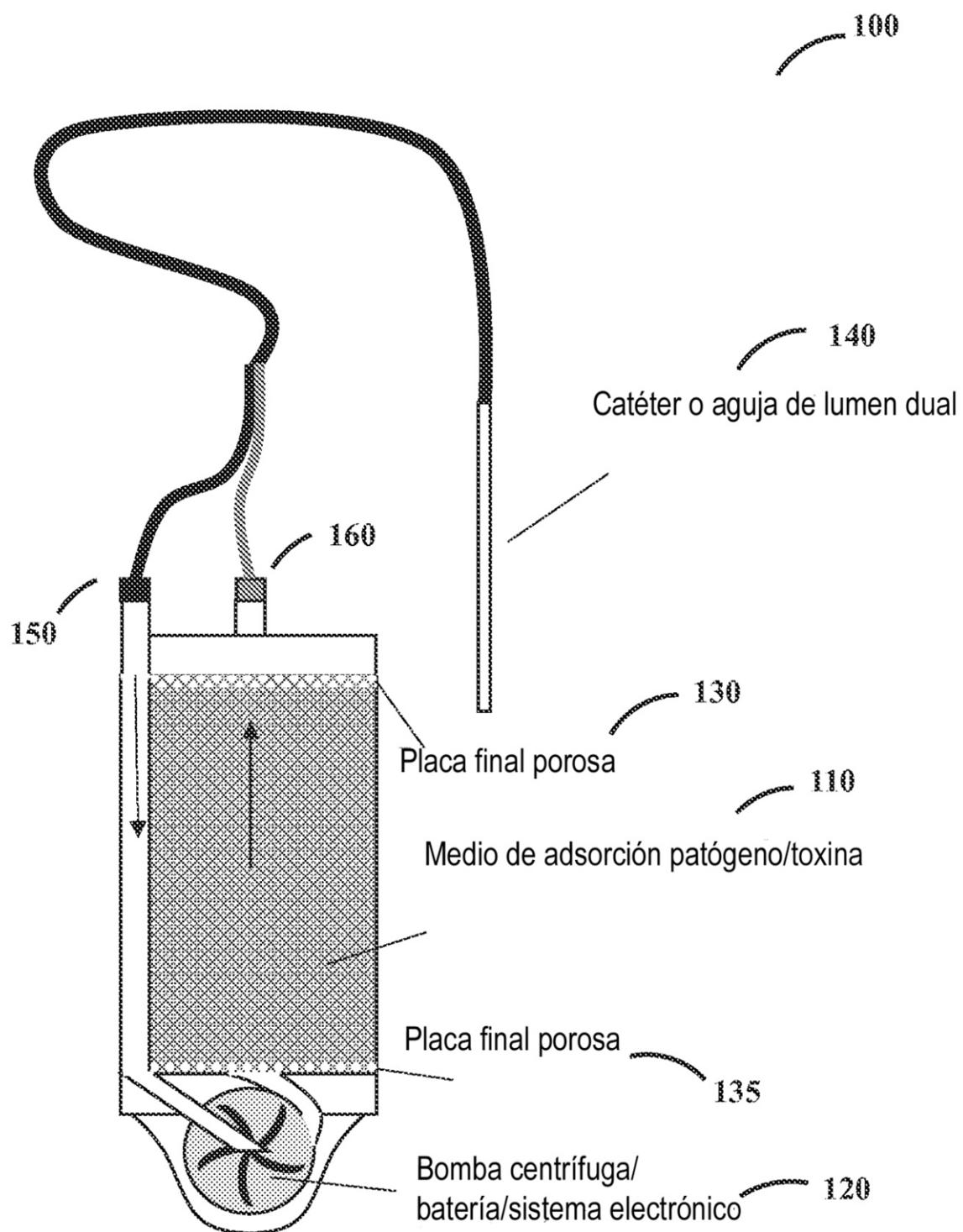


FIG. 1

Dispositivo integrado Seraph®/bomba para el uso portátil "sobre el terreno" - acceso sanguíneo arterial/venoso

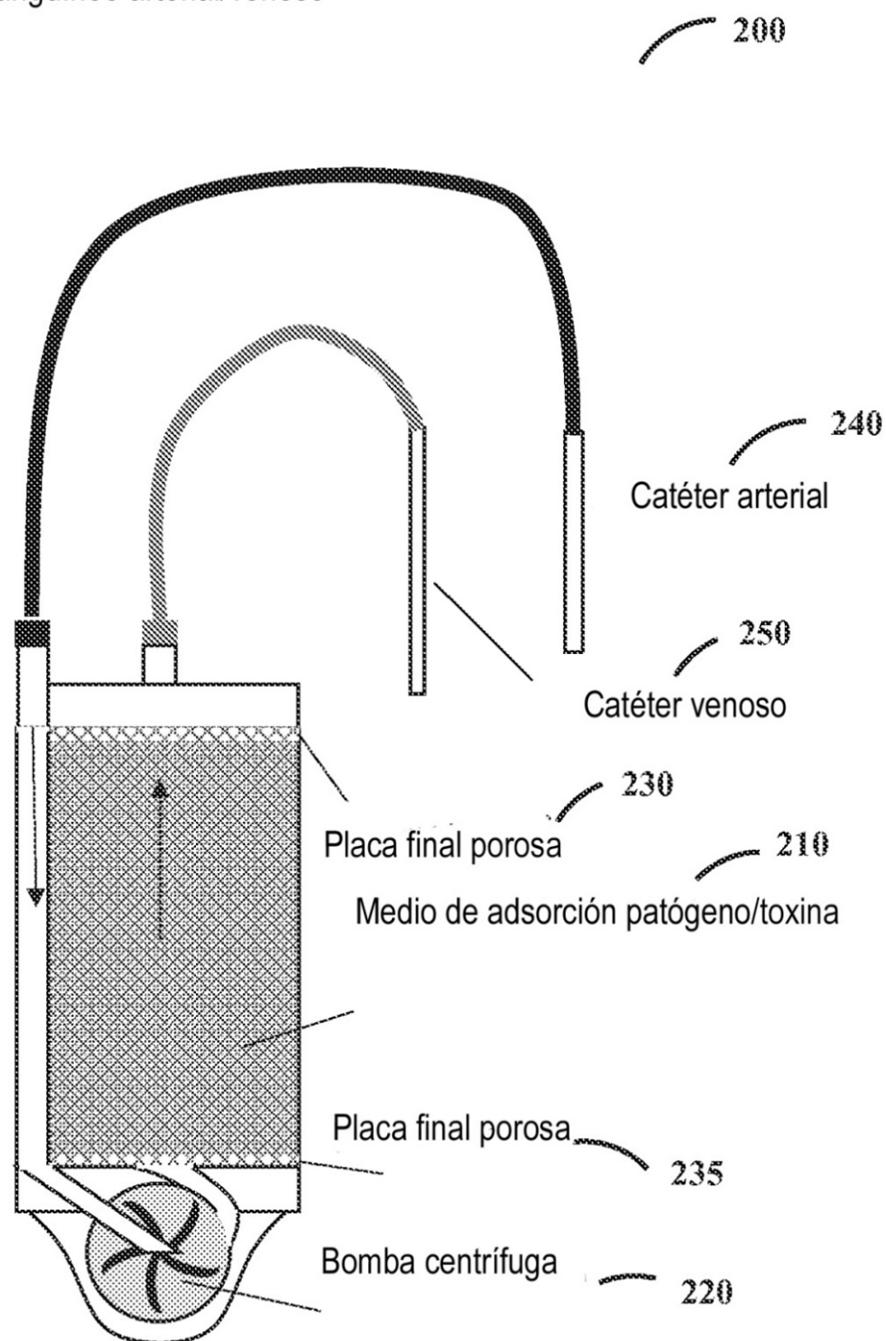


FIG. 2

Dispositivo Seraph® portable para el uso portátil "sobre el terreno" -
Flujo impulsado por la presión diferencial entre la presión arterial y la venosa.
No se requiere una bomba externa.

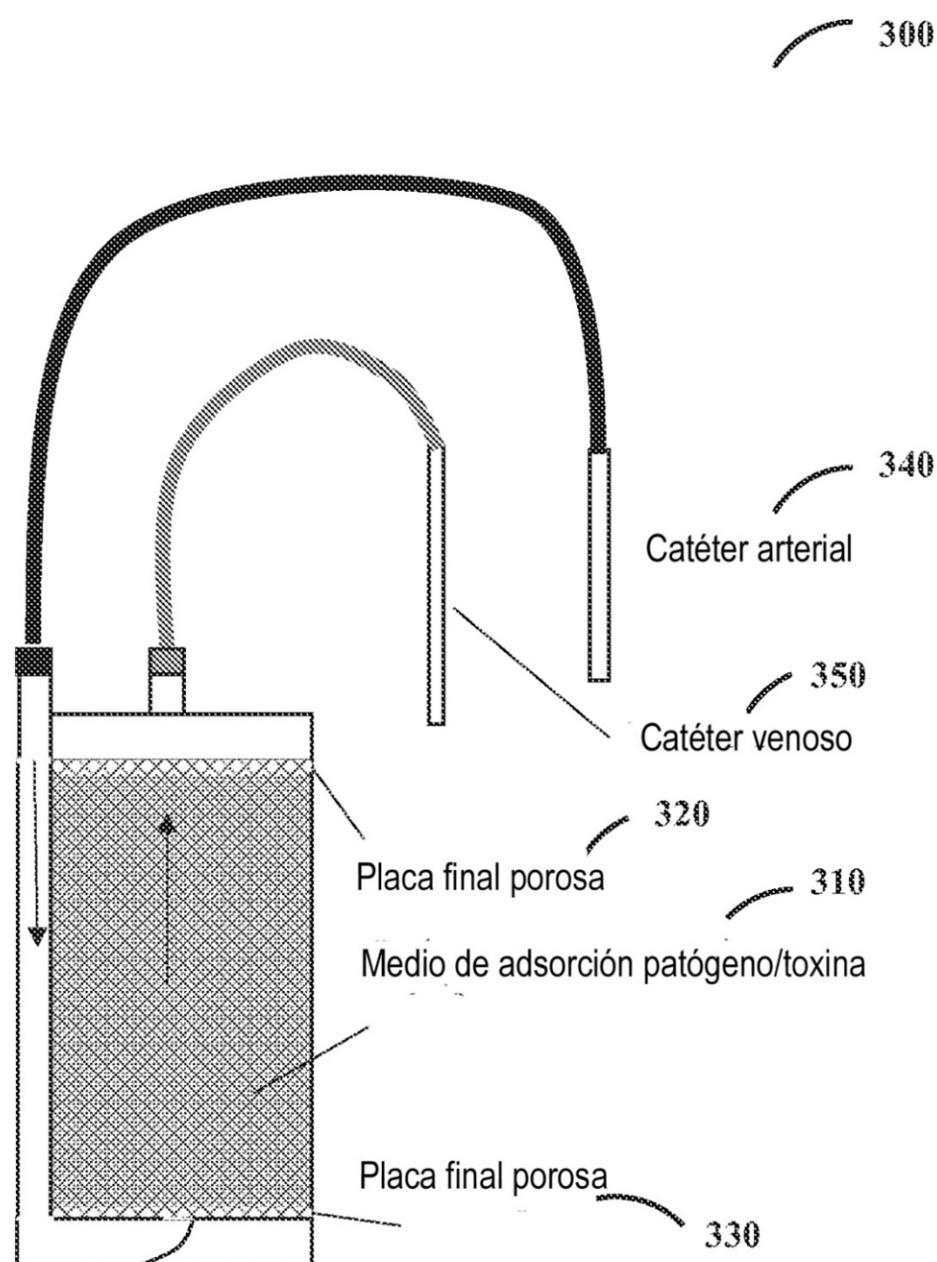


FIG. 3

Dispositivo integrado Seraph®/bomba para el uso portátil "sobre el terreno" - catéter de lumen dual. Fuente de energía y sistema electrónico remotos.

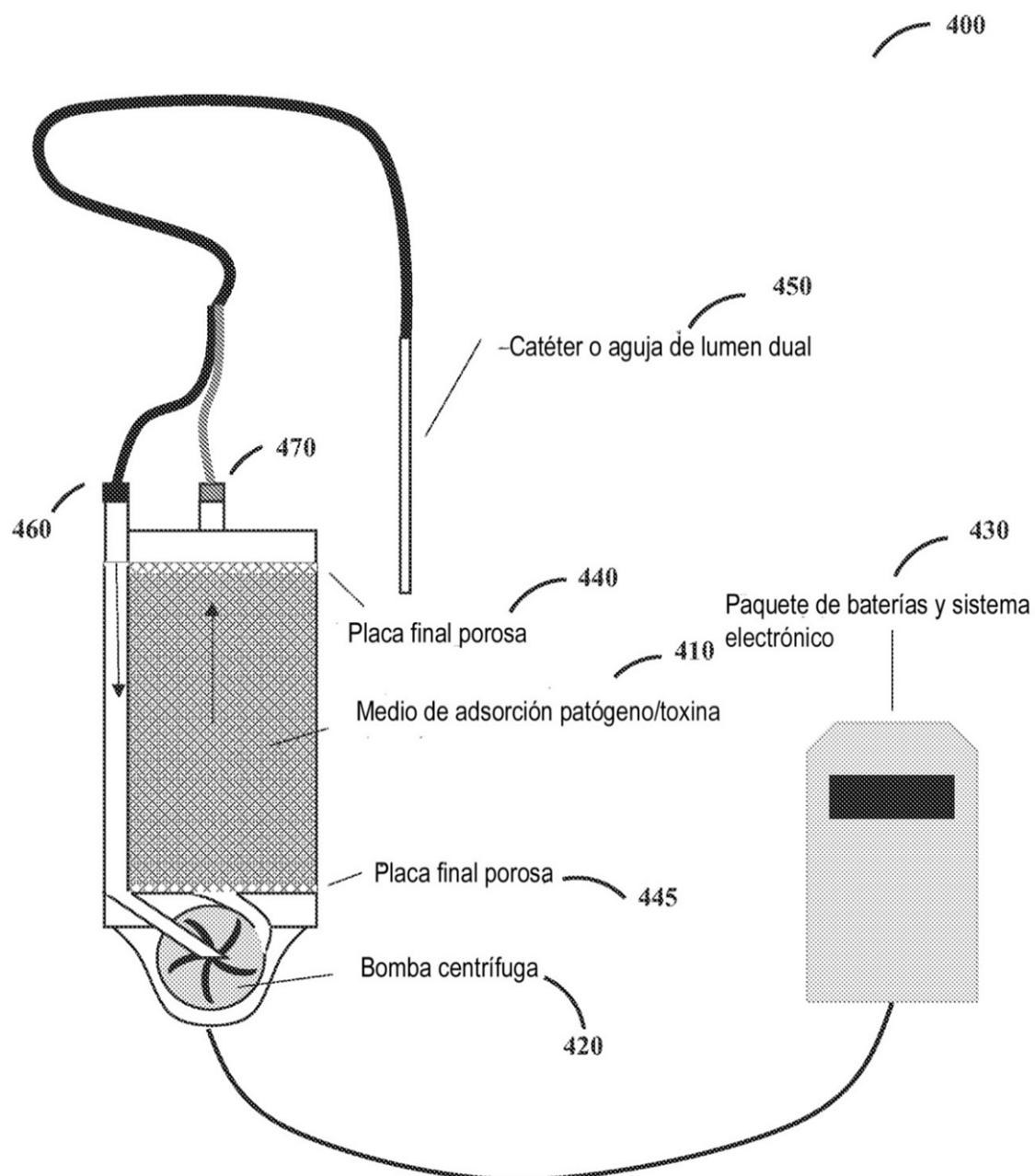


FIG. 4

Dispositivo integrado Seraph®/bomba para el uso portátil "sobre el terreno" - Acceso sanguíneo arterial/venoso. Fuente de alimentación y sistema electrónico remotos.

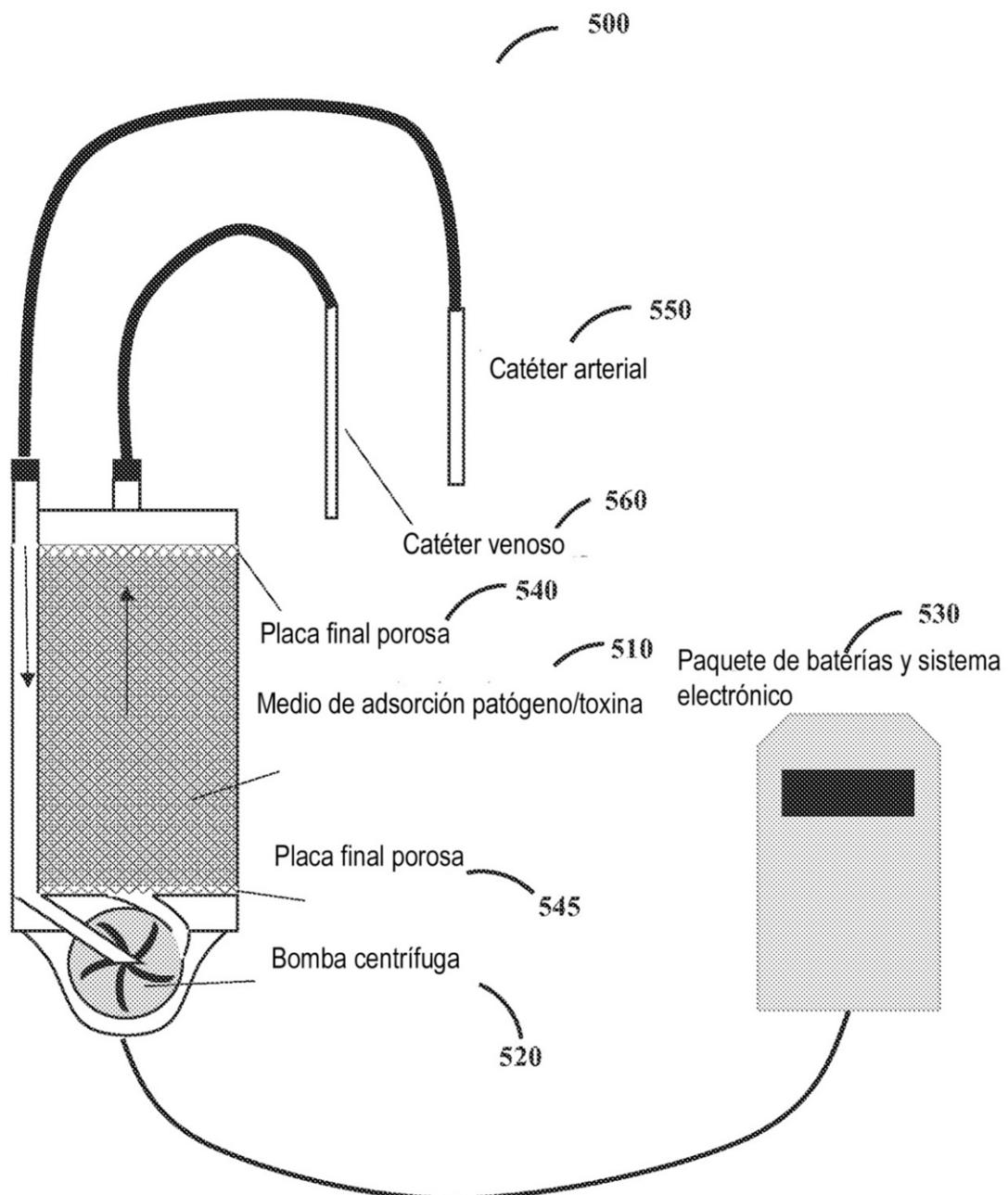


FIG. 5

Geometrías potenciales del cartucho

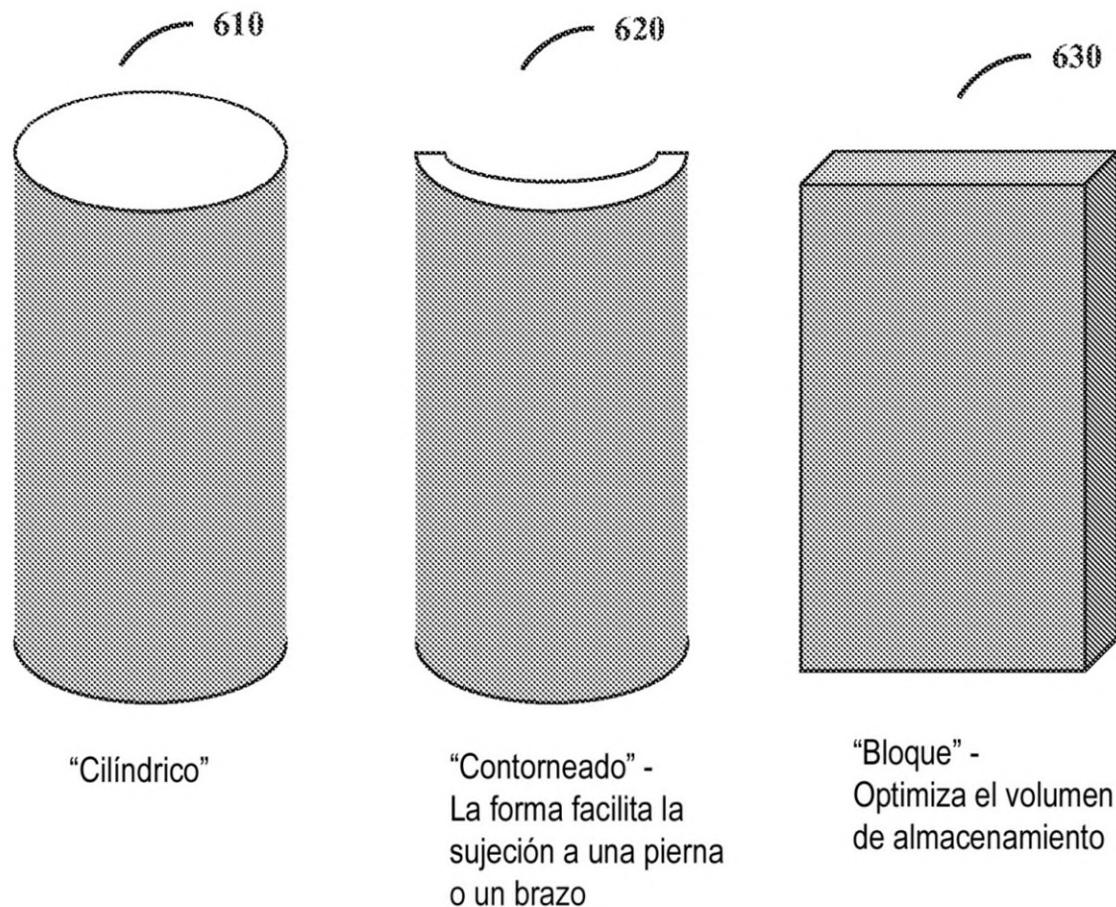


FIG. 6

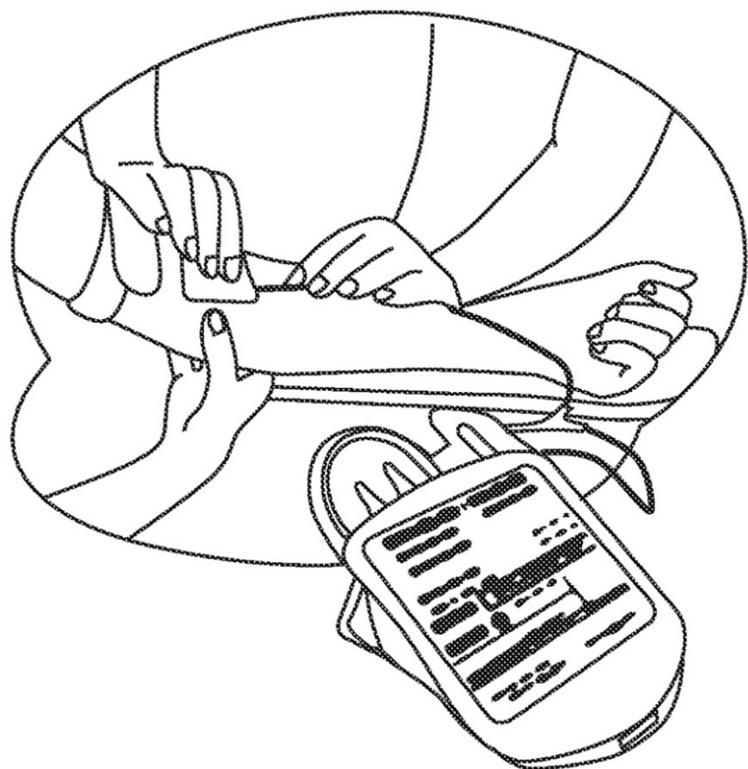


FIG. 7A

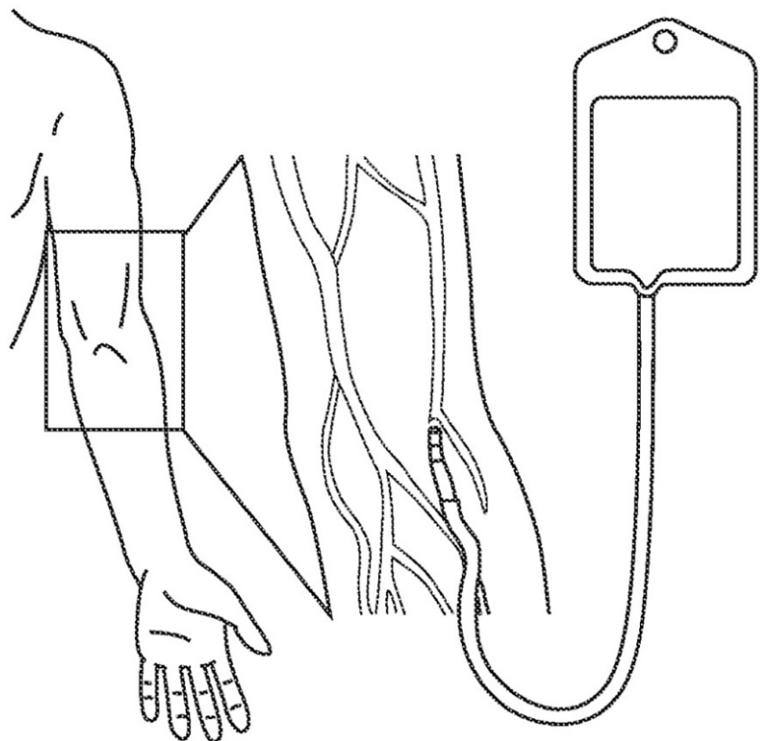


FIG. 7B