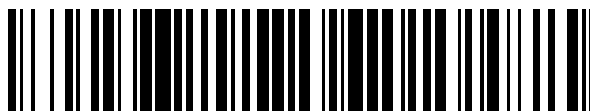


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 448 569**

51 Int. Cl.:

**A61M 1/36** (2006.01)

**A61M 1/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2004** **E 04012654 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014** **EP 1481700**

54 Título: **Dispositivo para la irradiación extracorpórea de un líquido que contiene bilirrubina**

30 Prioridad:

**30.05.2003 DE 10324668**

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

**14.03.2014**

73 Titular/es:

**FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND  
GMBH (100.0%)  
ELSE-KRÖNER-STRASSE 1  
61352 BAD HOMBURG, DE**

72 Inventor/es:

**WÜPPER, ANDREAS, DR.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 448 569 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 para la irradiación extracorpórea de un líquido que contiene bilirrubina

5 La presente invención se refiere a un dispositivo para la irradiación extracorpórea de un líquido que contiene bilirrubina, convirtiéndose la bilirrubina en sus fotoisómeros solubles en agua. Además se describe un procedimiento para la reducción del nivel de bilirrubina en un ser humano.

10 La bilirrubina se produce durante la degradación de hemoglobina y en el ser humano se forma con una velocidad de aproximadamente 300 mg/día. Prácticamente no es soluble en agua y, por tanto, no se puede eliminar a través del riñón. La bilirrubina se une a la albúmina y de este modo se transporta en la sangre (la denominada bilirrubina no conjugada o indirecta). En el hígado, la bilirrubina se convierte mediante reacción con ácido glucurónico en un producto soluble en agua (la denominada bilirrubina conjugada o directa). Esta bilirrubina conjugada se excreta al intestino con la bilis, donde se degrada adicionalmente mediante bacterias hasta una serie de distintos productos, que se denominan urobilinógenos. Los urobilinógenos se excretan a través de las deposiciones y –después de reabsorción parcial del intestino– también a través del riñón.

15 Aparecen aumentos del nivel de bilirrubina con un exceso de degradación de eritrocitos, alteraciones de la función hepática o alteraciones del flujo biliar desde el hígado al intestino. Si la formación de bilirrubina supera a la glucuronidación y la excreción posterior a la bilis, se produce hiperbilirrubinemia, estando aumentada la bilirrubina no conjugada (es decir, unida a albúmina) en el plasma. La bilirrubina se acumula en las membranas fosfolipídicas de las células y con concentraciones suficientemente elevadas puede traspasar de este modo la barrera hematoencefálica (ictericia nuclear). A partir de una concentración de 20 mg/dl de bilirrubina en el suero existe un riesgo aumentado de efectos neurotóxicos. El intervalo normal de la concentración de bilirrubina en sangre en adultos y niños se encuentra por debajo de 1 mg/dl. En pacientes con síndrome de Crigler-Najjar de tipo I, el intervalo se encuentra entre 20 y 50 mg/dl. Mediante el tratamiento fotoquímico (fototerapia) se puede convertir la bilirrubina en derivados polares más solubles en agua. La bilirrubina está presente normalmente como bilirrubina (Z, Z) (bilirrubina (4Z, 15Z)). Son importantes dos mecanismos fotoquímicos para la transformación de bilirrubina en la fototerapia:

1) cambio de la configuración a bilirrubina (4E, 15Z) y a bilirrubina (4Z, 15E);

2) cambio estructural a ciclobilirrubina (4E, 15Z) y (4Z, 15E).

30 Mientras que en el cambio de la configuración se producen solamente productos inestables que, de nuevo, se pueden convertir en bilirrubina (Z, Z), la ciclobilirrubina es estable. Otras reacciones tales como la foto-oxidación a biliverdina y la fotoadición de bilirrubina unida a albúmina aparecen solo en un grado muy reducido (compárese con S. Yasuda *et al.* *Pediatr. Int.* 43: 270-275, 2001).

35 La proporción de bilirrubina (E, Z) a bilirrubina (Z, Z) aumenta con intensidad lumínica creciente, hasta que a aproximadamente  $3 \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \text{ nm})$  alcanza una meseta (fotoequilibrio) con una proporción de aproximadamente 0,3. La reacción hasta ciclobilirrubina aumenta linealmente con intensidad lumínica creciente sin alcanzar un fotoequilibrio (compárese con S. Yasuda *et al.* *Pediatr. Int.* 43: 270-275, 2001, Figura 3 y Figura 4). La fotoisomerización aparece con irradiación con luz en el intervalo de longitud de onda de 450 a 530 nm.

40 La bilirrubina (Z, Z) prácticamente no es soluble en agua, ya que configura puentes de hidrógeno intramolecularmente. A diferencia de esto, los fotoisómeros son solubles en agua, ya que en al menos un punto se han roto los puentes de hidrógeno intramoleculares que son característicos de la bilirrubina (Z, Z). Por tanto, la ciclobilirrubina es muy polar y más soluble en agua que la bilirrubina (Z, Z). Los fotoisómeros se pueden extraer con agua de cloroformo, mejorando la extracción con pH creciente (compárese con P. Manitto *et al.*, *Pediatr. Res.* 18: 378-381, 1984). Los fotoisómeros que pueden excretar en forma no conjugada a través de la bilis/intestino y riñón. La concentración hallada en la fototerapia en orina de ciclobilirrubina se encuentra en de 0,5 a 2,5 mg/dl, en el líquido biliar la concentración es el doble. La concentración de bilirrubina (Z, Z) nativa en la orina prácticamente no está aumentada con respecto a la concentración normal (< 0,2 mg/dl).

45 En recién nacidos de forma relativamente frecuente se produce una concentración aumentada de bilirrubina en sangre (ictericia), ya que durante el reajuste del hematocrito muy alto antes del nacimiento se degrada mucha hemoglobina y el hígado todavía no es tan eficiente. Un procedimiento habitual para el tratamiento de la ictericia en recién nacidos es la irradiación de la piel con luz de azul a verde. A este respecto, la bilirrubina se convierte mediante fotoisomerización en una forma soluble en agua que se puede eliminar a través del intestino y el riñón. Dependiendo de la edad, en recién nacidos el valor límite al que se debe iniciar la fototerapia se encuentra entre 15 y 20 mg/dl de bilirrubina en suero.

La fototerapia se emplea más allá del estadio de recién nacido en pacientes con síndrome de Crigler-Najjar. Estos

5 tienen un defecto congénito de la enzima UDP-glucuroniltransferasa, que convierte la bilirrubina en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico en una forma soluble en agua. Sin embargo, la fototerapia cada vez es más ineficaz con el comienzo de la pubertad. El aumento del espesor de la piel y de la pigmentación de la piel así como la proporción que se convierte en más desfavorable de superficie corporal a volumen impide la aplicación de la fototerapia en pacientes adultos (compárese con J. R. Chowdhury *et al.*, *Hepatology*, editado por D. Zakim, TD Boyer Saunders 2002).

Por tanto, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar un nuevo dispositivo para la irradiación extracorpórea de un líquido que contiene bilirrubina, convirtiéndose la bilirrubina en sus fotoisómeros. Además, es un objetivo de la invención indicar un procedimiento correspondiente.

10 El documento JP 63275351 desvela un dispositivo para la irradiación extracorpórea de plasma sanguíneo que contiene bilirrubina de un paciente, que se irradia mediante luz en el intervalo de longitud de onda 400-500 nm y del cual se retiran a continuación los isómeros ópticos de la bilirrubina mediante un adsorbedor.

Este objetivo se resuelve de acuerdo con la invención mediante el dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1. Las formas de realización preferentes son objeto de las reivindicaciones dependientes.

15 De acuerdo con la invención, el dispositivo comprende un primer y un segundo equipo de conducción que se puede unir con el paciente, un equipo de irradiación de líquido corporal dispuesto entre el primer y el segundo equipo de conducción y al menos un equipo controlable de transporte de líquido corporal, dispuesto en el primer y/o el segundo equipo de conducción. Mediante el equipo de transporte de líquido corporal se puede generar un flujo controlable del líquido corporal en el dispositivo, estando diseñado el primer equipo de conducción para suministrar el líquido corporal extraído del paciente y a irradiar de manera continua el equipo de irradiación de líquido corporal y estando diseñado el segundo equipo de conducción para suministrar de manera continua el líquido corporal irradiado al paciente.

20 Un equipo de conducción que se puede unir con el paciente puede estar unido directamente con el paciente. Como alternativa, opcionalmente pueden estar previstos otros equipos de conducción a través de los cuales el paciente está en conexión de líquido con el primer o segundo equipo de conducción.

25 El equipo de irradiación de líquido corporal o equipo de irradiación de líquido presenta, preferentemente, un recipiente de flujo al menos parcialmente translúcido y una fuente de radiación preferentemente adyacente al recipiente de flujo. La fuente de radiación emite radiación electromagnética con longitudes de onda superiores a 430 nm, de forma particularmente preferente en un intervalo de longitud de onda de 450 a 530 nm. La intensidad de radiación preferentemente es mayor de  $4 \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \text{ nm})$ . La intensidad de radiación de la fototerapia frecuentemente se indica como densidad de radiación por ancho de banda. Para esto, la densidad de radiación medida se divide por el ancho de banda espectral del sensor. El ancho de banda de sensores de fototerapia está adaptado al intervalo espectral en el que aparece la fotorreacción, es decir, en la presente invención entre 430 y 530 nm. Las dosis de radiación menores de  $4 \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \text{ nm})$  no son eficaces. El recipiente de flujo al menos parcialmente translúcido puede ser, por ejemplo, una cubeta de flujo. Las exigencias mínimas al recipiente de flujo son una buena permeabilidad a la luz en el intervalo de longitud de onda de 400 a 530 nm y un volumen tan grande que el líquido tenga un cierto tiempo de permanencia en la cubeta para que pueda tener lugar la reacción fotoquímica.

30 El equipo de transporte de líquido corporal o el equipo de transporte de líquido es controlable con respecto a su velocidad de transporte de líquido y, por tanto, puede generar un flujo regulable del líquido corporal o del líquido a través del dispositivo. La velocidad de transporte de líquido se encuentra en un intervalo de 100 a 500 ml/min. En el caso de la terapia de reemplazo de hígado se encuentra preferentemente en 300 ml/min. El equipo de transporte de líquido corporal puede ser, por ejemplo, una bomba.

35 Gracias al dispositivo que se ha mencionado anteriormente, la bilirrubina ciertamente se convierte en sus fotoisómeros solubles en agua, sin embargo, los mismos no se eliminan mediante el dispositivo. Esto requiere que el paciente presente todavía una función renal suficiente, para que los fotoisómeros, de manera similar al tratamiento de recién nacidos, se puedan excretar a través del riñón.

40 Por este motivo, el dispositivo de acuerdo con la invención en el segundo equipo de conducción presenta un equipo de eliminación de fotoisómeros para eliminar los productos de fotoisomerización de bilirrubina. De este modo, el líquido corporal irradiado se puede suministrar sin los productos de fotoisomerización de la bilirrubina al paciente. Este dispositivo está configurado como dializador. Preferentemente, con ayuda de adsorbedores se puede aumentar claramente la eficacia de la retirada de bilirrubina, ya que las constantes de unión de bilirrubina (Z, E) y de ciclobilirrubina a la albúmina son claramente menores que la constante de unión de la bilirrubina a albúmina.

45 En otra forma de realización preferente, el dispositivo presenta un filtro, en particular un filtro de plasma, con un lado no filtrado y uno filtrado. El lado no filtrado se separa del lado filtrado mediante al menos un material de filtro, por

ejemplo, una membrana de filtro, estando unida una entrada de suministro de líquido del lado no filtrado con un tercer equipo de conducción que se puede unir con el paciente, estando unida una salida de evacuación de líquido del lado no alterado con un cuarto equipo de conducción que se puede unir con el paciente, estando unida una salida de evacuación de líquido del lado filtrado con el primer equipo de conducción y estando unida una entrada de suministro de líquido del lado filtrado con el segundo equipo de conducción. De este modo, el primer equipo de conducción se puede unir a través del tercer equipo de conducción y el segundo equipo de conducción a través del cuarto equipo de conducción con el paciente. El filtro de plasma presenta, preferentemente, un gradiente de presión, de tal manera que en la zona anterior del filtro se filtra (paso de líquido del lado no filtrado al filtrado) y en la zona posterior del filtro se filtra de vuelta (paso de líquido del lado filtrado al no filtrado), es decir, el líquido irradiado se suministra de nuevo al paciente.

El filtro puede retener los constituyentes celulares de la sangre, dejándose pasar sin embargo la albúmina con la bilirrubina unida a la misma así como otras sustancias de pequeño tamaño molecular. De este modo, el complejo albúmina-bilirrubina puede llegar al primer equipo de conducción, se puede irradiar en el equipo de irradiación de líquido corporal y los fotoisómeros resultantes se pueden suministrar a continuación al paciente a través del segundo o cuarto equipo de conducción. La irradiación se puede realizar en el lado del filtrado que contiene plasma al igual que en el lado del líquido concentrado. Una irradiación en el lado del filtrado que contiene plasma ofrece la ventaja de que la luz no se debilita como en el otro lado por la absorción de hemoglobina. Como alternativa al filtro de plasma puede estar instalado un separador de células para la separación de sangre en plasma y constituyentes celulares. Este separador de células puede ser, por ejemplo, una centrífuga.

El dispositivo de acuerdo con la invención puede presentar asimismo delante o detrás del equipo de irradiación de líquido corporal un adsorbedor. Este adsorbedor puede ser, por ejemplo, un intercambiador aniónico o un adsorbedor inespecífico. Mientras que el intercambiador aniónico se une a bilirrubina, ácidos biliares y otros iones, el adsorbedor inespecífico, por ejemplo, una resina neutra, puede retener otras toxinas unidas a albúmina.

Otro dispositivo de acuerdo con la invención es un sistema de conducción que comprende un primer y un segundo equipo de conducción que se puede unir con el paciente y un recipiente de flujo dispuesto entre el primer y el segundo equipo de conducción y, por tanto, unido de manera estanca a líquidos. El recipiente de flujo es al menos parcialmente translúcido para una radiación electromagnética con longitudes de onda mayores de 430 nm, preferentemente en un intervalo de longitud de onda de 450 a 530 nm. Además, preferentemente presenta un volumen tan grande que el líquido tiene un cierto tiempo de permanencia en el recipiente de flujo para que pueda tener lugar una reacción fotoquímica de la bilirrubina. Este sistema de conducción se puede usar, preferentemente, como elemento desechable para el dispositivo de acuerdo con la invención.

El dispositivo de acuerdo con la invención se puede emplear, preferentemente, en el tratamiento de pacientes con fallo hepático, en los que todavía existe una función renal suficiente. Entonces se pueden excretar a través del riñón los fotoisómeros de bilirrubina de manera similar al tratamiento de recién nacidos. También sería ventajosa una combinación con sistemas de hígado bioartificiales. Entonces, la tarea de la enzima UDP-glucuroniltransferasa sería sumida sustancialmente por el equipo de irradiación de líquido.

Además se desvela un procedimiento para la reducción del nivel de bilirrubina en un paciente, sometiéndose un líquido corporal extraído del paciente, que contiene bilirrubina, a una irradiación extracorpórea, convirtiéndose la bilirrubina contenida en el líquido corporal en productos de fotoisomerización, cuya solubilidad en agua es mayor que la bilirrubina y devolviéndose el líquido corporal irradiado, que contiene los productos de fotoisomerización generados de este modo, al paciente.

El procedimiento se puede llevar a cabo, preferentemente, mediante las formas de realización que se han descrito anteriormente de dispositivos de acuerdo con la invención.

El procedimiento está previsto, preferentemente, para el tratamiento de niveles aumentados de bilirrubina en todas las formas de fallo hepático. El procedimiento de acuerdo con la invención es fácil de aplicar, económico y no es crítico con respecto a la seguridad de la aplicación. El procedimiento se puede combinar de manera sencilla con cualquier procedimiento existente para la terapia de reemplazo de hígado tal como la diálisis de albúmina o adsorbedores de bilirrubina. Ya que los fotoisómeros tienen una menor constante de unión a la albúmina que la bilirrubina, de este modo es posible, por ejemplo, un claro aumento de la eficacia de la retirada de bilirrubina.

La invención se describe a modo de ejemplo en lo sucesivo con referencia a los dibujos adjuntos. Muestran:

La Figura 1, un diagrama de bloques esquemático de un dispositivo que no es objeto de la invención, con un primero equipo de conducción 10, un segundo equipo de conducción 12, un equipo de irradiación de líquido corporal 14 y un equipo de transporte de líquido corporal 16;

La Figura 2, un diagrama de bloques esquemático de una forma de realización preferente de un dispositivo de

acuerdo con la invención con un primer equipo de conducción 10, un segundo equipo de conducción 12, un equipo de irradiación de líquido corporal 14, un equipo de transporte de líquido corporal 16 y un equipo de eliminación de fotoisómeros 18;

5 La Figura 3, un diagrama de bloques esquemático de otra forma de realización preferente de un dispositivo de acuerdo con la invención con un primer equipo de conducción 10, un segundo equipo de conducción 12, un equipo de irradiación de líquido 14, un equipo de transporte de líquido 16, un equipo de eliminación de fotoisómeros 18, un filtro/separador de células 20, un tercer equipo de conducción 24, un cuarto equipo de conducción 27, una entrada de suministro de líquido 22 del lado no filtrado, una salida de evacuación de líquido 26 del lado no filtrado, una salida de evacuación de líquido 28 del lado filtrado y una entrada de suministro de líquido 29 del lado filtrado;

10 La Figura 4, un diagrama de bloques esquemático de otra forma de realización preferente de un dispositivo de acuerdo con la invención con un primer equipo de conducción 10, un segundo equipo de conducción 12, un equipo de irradiación de líquido 14, un equipo de transporte de líquido 16, un equipo de eliminación de fotoisómeros 18, un filtro 20, un tercer equipo de conducción 24, un cuarto equipo de conducción 27, una entrada de suministro de líquido 22 del lado no filtrado, una salida de evacuación de líquido 26 del lado no filtrado, una salida de evacuación de líquido 28 del lado filtrado, una entrada de suministro de líquido 29 del lado filtrado y un adsorbedor 30;

15 La Figura 5, un diagrama de bloques esquemático de otra forma de realización preferente de un dispositivo de acuerdo con la invención con un primer equipo de conducción 10, un segundo equipo de conducción 12, un equipo de irradiación de líquido 14, un equipo de transporte de líquido 16, un equipo de eliminación de fotoisómeros 18, un filtro 20, un tercer equipo de conducción 24, un cuarto equipo de conducción 27, una entrada de suministro de líquido 22 del lado no filtrado, una salida de evacuación de líquido 26 del lado no filtrado, una salida de evacuación de líquido 28 del lado filtrado, una entrada de suministro de líquido 29 del lado filtrado y un adsorbedor 30;

La Figura 6, la fotoisomerización de bilirrubina (4Z, 15Z) hasta dar bilirrubina (4E, 15Z) y bilirrubina (4Z, 15E);

La Figura 7, la fotoisomerización de bilirrubina (4Z, 15E) hasta dar ciclobilirrubina;

25 La Figura 8, una imagen esquemática de la estructura experimental del ensayo para la fototerapia de bilirrubina en el modo de hemofiltración (Ejemplo 1);

La Figura 9, la evolución de la concentración de ciclobilirrubina en el filtrado en el Ejemplo 1 con irradiación.

El dispositivo mostrado en la **Figura 1**, que no es objeto de la invención, muestra un primer equipo de conducción 10 con un primer y un segundo extremo. A este respecto, el primer extremo del equipo de conducción 10 se puede unir con el paciente P y el segundo extremo está unido con el equipo de irradiación de líquido corporal 14. El segundo equipo de conducción 12 presenta también un primer y un segundo extremo, estando unido el primer extremo con el equipo de irradiación de líquido corporal 14 y pudiéndose unir el segundo extremo con el paciente P. El caudal, es decir, el volumen de líquido transportado por unidad de tiempo, a través de estos equipos de conducción 10, 12 se puede controlar a través de un equipo de transporte de líquido corporal 16. De este modo se puede extraer del paciente P a través del primer equipo de conducción 10 líquido corporal, por ejemplo, sangre, de manera continua, que después se irradia en la unidad de irradiación de líquido corporal 14. A través del segundo equipo de conducción 12 se suministra de nuevo de forma continua el líquido corporal irradiado al paciente P. Este dispositivo tiene la ventaja de que no actúa ninguna sustancia extraña tal como, por ejemplo, material de adsorbedor, para la eliminación de la bilirrubina sobre la sangre/el plasma del paciente. Por ello, la biocompatibilidad del procedimiento es muy elevada y está considerablemente reducido, por ejemplo, el riesgo de una activación de complemento. Por el hecho de que el dispositivo se puede unir directamente con el paciente se provoca un acortamiento del tiempo de tratamiento y una simplificación del procedimiento (por ejemplo, extracción de la sangre, irradiación, etc.), posibilitándose una eliminación muy rápida de la bilirrubina del torrente sanguíneo del paciente. No obstante, para este dispositivo es necesaria una función renal suficiente y, posiblemente, una función residual del hígado en el paciente. No obstante, este dispositivo es ideal para pacientes con síndrome de Crigler-Najjar, en los que a causa de la edad está limitada la fototerapia convencional.

La **Figura 2** muestra un dispositivo estructurado de manera similar a la Figura 1 que presenta, adicionalmente, detrás de la unidad de irradiación de líquido corporal 14 un equipo de eliminación de fotoisómeros 18 en el segundo equipo de conducción 12. Este equipo de eliminación de fotoisómeros está configurado como dializador, por esto presenta adicionalmente conducciones de suministro y evacuación tales como, por ejemplo, conducciones de dializado o un suministro de líquido de sustitución. Una configuración de este tipo es ventajosa en particular en pacientes P con función renal insuficiente, ya que los fotoisómeros en el equipo de eliminación de fotoisómeros preferentemente se adsorben y no se tienen que excretar a través del riñón.

La **Figura 3** muestra otra forma de realización del dispositivo, indicándose las partes idénticas a la forma de realización en la Figura 1 con referencias idénticas. El tercer equipo de conducción 24 presenta un primer y un

segundo extremo, pudiéndose unir el primer extremo con el paciente P y estando unido el segundo extremo con la entrada de suministro de líquido 22 de un lado no filtrado de un filtro 20. El filtro 20 presenta además del lado no filtrado un lado filtrado, estando separado el lado no filtrado del lado filtrado mediante al menos un material de filtro. El cuarto equipo de conducción 27 presenta un primer y un segundo extremo, estando unido el primer extremo con la salida de evacuación de líquido 26 de un lado no filtrado de un filtro 20 y pudiéndose unir el segundo extremo con el paciente P. El líquido corporal que entra a través de la entrada de suministro de líquido 22 del lado no filtrado puede volver a salir en parte a través de la salida de evacuación de líquido 28 del lado filtrado. Entonces, a través del primer equipo de conducción 10 se suministra el líquido corporal filtrado al equipo de irradiación de líquido corporal 14 y a continuación en el segundo equipo de conducción 12 puede fluir opcionalmente a través de un equipo de eliminación de fotoisómeros 18. El líquido corporal irradiado filtrado entra por la entrada de suministro de líquido 29 del lado filtrado de nuevo de nuevo en el filtro 20 y sale a través de la salida de evacuación de líquido 26 del lado no filtrado al cuarto equipo de conducción. Por tanto, en el cuarto equipo de conducción 27 el líquido corporal no filtrado y el líquido corporal filtrado, irradiado y opcionalmente exento de fotoisómeros se vuelven a encontrar. Cuando en el caso del líquido corporal se trata, por ejemplo, de sangre, de este modo se irradia solamente el plasma sanguíneo, ya que a través del filtro 20 se separan todos los constituyentes celulares de la sangre. Como alternativa al filtro 20 se puede usar un separador de células, por ejemplo, una centrífuga, para la separación de sangre en plasma y constituyentes celulares.

La ventaja de este dispositivo de acuerdo con la invención a diferencia de, por ejemplo, la irradiación de sangre completa, es la mayor eficacia de la irradiación. Ya que la hemoglobina muestra también absorción de luz en este intervalo de longitud de onda, de este modo se pueden excluir reacciones secundarias indeseadas que se producirían, por ejemplo, con elevadas intensidades lumínicas, por ejemplo, calentamiento o fotorreacciones.

Mediante al menos un equipo de transporte de líquido 16 controlable en el primer equipo de conducción 10 y/o el segundo 12 y al menos un equipo de transporte de líquido corporal controlable en el tercer equipo de conducción 24 y/o el cuarto 27, el caudal del líquido en el lado filtrado opcionalmente puede ser sustancialmente mayor que en el lado no filtrado, es decir, en el lado filtrado existe recirculación. Por ello se aprovecha mejor el equipo de eliminación de fotoisómeros, ya que el líquido filtrado fluye varias veces sobre el mismo.

Cuando el filtro 20 es un dializador, se encuentra en el lado de permeado del dializador una solución de albúmina. Entonces, la bilirrubina del líquido corporal difunde sin albúmina al lado de permeado del dializador. Allí, mediante la irradiación se convierte en sus fotoisómeros y se elimina mediante el equipo de eliminación de fotoisómeros 18, es decir, los fotoisómeros no vuelven al paciente P. Ya que, no obstante, las constantes de unión de la bilirrubina (Z, E) y de la ciclobilirrubina a la albúmina son claramente menores que la constante de unión de la bilirrubina (Z, Z) a albúmina, la eliminación de bilirrubina con ayuda del equipo de eliminación de fotoisómeros 18, un dializador, es claramente más eficaz.

La **Figura 4** muestra otra forma de realización preferente que se ha estructurado de manera similar a la de la Figura 3. En la forma de realización de acuerdo con la Figura 4, delante del equipo de irradiación de líquido corporal 14 está dispuesto también un adsorbedor 30 en el primer equipo de conducción 10 y el equipo de eliminación de fotoisómeros 18 opcional está dispuesto solo después de la agrupación de líquido corporal no filtrado y líquido corporal filtrado irradiado en el cuarto equipo de conducción 27. Mediante la unión del dispositivo de acuerdo con la invención con un adsorbedor se pueden unir, por ejemplo, otras toxinas de albúmina en el dispositivo, de tal manera que en una etapa no solo se puede retirar bilirrubina de la sangre, sino también toxinas indeseadas.

La **Figura 5** muestra otra forma de realización preferente que está estructurada de manera similar a la de la Figura 3. En la forma de realización de acuerdo con la Figura 5, el equipo de irradiación de líquido corporal 14 está dispuesto en el cuarto equipo de conducción 27 después de la agrupación de líquido corporal no filtrado y líquido filtrado, tratado con el adsorbedor, y el equipo de eliminación de fotoisómeros 18 opcional está dispuesto en el cuerpo equipo de conducción 27 detrás del equipo de irradiación de líquido corporal 14.

La **Figura 6** muestra la fotoisomerización conocida en el estado de la técnica de bilirrubina (4Z, 15Z) hasta dar bilirrubina (4E, 15Z) y bilirrubina (4Z, 15E).

La **Figura 7** muestra la fotoisomerización conocida en el estado de la técnica de bilirrubina (4Z, 15E) hasta dar ciclobilirrubina.

La **Figura 8** muestra una estructura de ensayo *in vitro* de un dispositivo de acuerdo con la invención con un baño de agua 50 que se mantiene, preferentemente, a 37 °C. En este baño de agua 50 se encuentran una solución de bilirrubina/HSA 54 y una solución de tampón 52. A través de la bomba 58 se genera un flujo continuo a través de los equipos de conducción, el equipo de irradiación de líquido 60 y el hemofiltro 56. La dirección del flujo del líquido está indicada mediante las flechas. El equipo de irradiación de líquido está compuesto de una fuente de radiación 60b y una cámara de burbujas arterial como cubeta 60a. El volumen de la solución de bilirrubina/HSA permanece aproximadamente constante durante toda la duración del ensayo, ya que el volumen de líquido que se elimina

mediante bombeo desde la parte posterior en dirección del flujo del hemofiltro 56 con una bomba 58 es sustituido por una solución de tampón 52 a través de una bomba 58. Entonces se puede medir el filtrado 64 retirado mediante bombeo del hemofiltro 56.

5 Finalmente se señala que, a pesar de que la invención se ha descrito a modo de ejemplo mediante las anteriores formas de realización, las características y los elementos individuales desvelados en este contexto también se pueden usar en otras formas de realización y agruparse de este modo hasta dar nuevas formas de realización.

**Ejemplo 1:**

10 250 ml de una solución de bilirrubina/HSA (bilirrubina: Sigma, N° de producto B4126; HSA: albúmina sérica humana, Biotest Pharma GmbH, Dreieich) con una concentración de bilirrubina de 15 mg/100 ml y una concentración de albúmina de 30 g/l, tal como está representado en la Figura 8, se hicieron recircular con un caudal de 100 ml/min a través de una cámara de burbujas arterial (conjunto de tubos flexibles FA104, Fresenius) como parte del equipo de irradiación de líquido y un hemofiltro (F3, Fresenius) conectado en serie. Adicionalmente se retiró filtrado mediante bombeo de la conexión de filtrado posterior en dirección del flujo del hemofiltro. Para que el volumen de la solución de bilirrubina/HSA permaneciese aproximadamente constante a lo largo de toda la duración del ensayo, en el lado venoso del circuito de bilirrubina/HSA con el mismo caudal con el que se retiró mediante prensado el filtrado se sustituyó solución de tampón de hidrogenocarbonato (preparada con las concentraciones BC-F 8,4 % y SK-F003).

15 Los primeros 50 minutos del ensayo se realizaron sin irradiación para eliminar los isómeros III $\alpha$  y XIII $\alpha$  solubles en agua, no fisiológicos de la bilirrubina que están contenidos en el producto de Sigma en el 6 %. A continuación se realizó la irradiación durante 160 minutos con una fuente de luz fría (KL 1500, Schott) con filtro de paso largo antepuesto que deja pasar la luz por encima de 435 nm (filtro de bloqueo GG 435, AHF Analysentech, Tübingen). La densidad de radiación ascendió a  $E_{410-485} = 5,25 \text{ mW/cm}^2$  ( $70 \mu\text{W}/(\text{cm}^2 \text{ nm})$ ). La concentración de ciclobilirrubina en el filtrado se midió en el fotómetro espectral con una longitud de onda de 440 nm en una cubeta de 10 cm de espesor de capa.

20 La Figura 9 muestra la evolución de la concentración de ciclobilirrubina en el filtrado durante el ensayo de hemofiltración. La extinción medida se recalculó a este respecto con el valor de la bibliografía del coeficiente de extinción de ciclobilirrubina ( $\epsilon = 33000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) en la concentración.

25 El experimento muestra durante el desarrollo en oscuridad durante los primeros 50 minutos la eliminación mediante lavado de los isómeros no fisiológicos de la bilirrubina. Después de la conexión de la fuente de radiación se muestra un claro aumento de la concentración de  $1,1 \times 10^{-4} \text{ mg}/100 \text{ ml}$  por minuto. La concentración en el filtro se corresponde con la concentración de fotoisómeros libres, es decir, no unidos a albúmina, en la solución de bilirrubina/HSA después de la irradiación.

30 El experimento muestra que se producen mediante la irradiación de bilirrubina unida a albúmina fotoisómeros libres que se pueden retirar a través de un hemofiltro. Por ello queda comprobado el principio de la fototerapia extracorpórea de bilirrubina.

35 Lista de referencias

10 primer equipo de conducción

12 segundo equipo de conducción

14 equipo de irradiación de líquido corporal/equipo de irradiación de líquido

16 equipo de transporte de líquido corporal/equipo de transporte de líquido

40 18 equipo de eliminación de fotoisómeros

20 filtro/separador de células/dializador/hemofiltro

22 entrada de suministro de líquido del filtro/dializador/hemofiltro en el lado no filtrado o a dializar

24 tercer equipo de conducción

26 salida de evacuación de líquido del filtro/dializador/hemofiltro en el lado no filtrado o a dializar

45 27 cuarto equipo de conducción

## ES 2 448 569 T3

28 salida de evacuación de líquido del filtro en el lado filtrado o de permeado

29 entrada de suministro de líquido del filtro/dializador/hemofiltro en el lado filtrado o de permeado

30 adsorbedor



**REIVINDICACIONES**

1. Dispositivo para la irradiación extracorpórea de un líquido corporal que contiene bilirrubina de un paciente (P), que comprende un primer (10) y un segundo (12) equipo de conducción que se puede unir con el paciente (P), un equipo de irradiación de líquido corporal (14) dispuesto entre el primer (10) y el segundo (12) equipo de conducción y, por tanto, unido de manera estanca a líquidos y al menos un equipo de transporte de líquido corporal (16) controlable, dispuesto en el primer (10) y el segundo (12) equipo de conducción, en el que mediante el al menos un equipo de transporte de líquido corporal (16) se puede generar un flujo controlable del líquido corporal a través de los equipos de conducción (10, 12) y el equipo de irradiación de líquido corporal (14), estando diseñado el primer equipo de conducción (10) para suministrar de manera continua el líquido corporal extraído del paciente (P) y a irradiar al equipo de irradiación de líquido corporal (14) y estando diseñado el segundo equipo de conducción (12) para suministrar de manera continua el líquido corporal irradiado al paciente (P) y comprendiendo el equipo de irradiación de líquido corporal (14) una fuente de radiación para la emisión de radiación electromagnética con longitudes de onda mayores de 430 nm, preferentemente en un intervalo de longitud de onda de 450 a 530 nm, estando dispuesto en el segundo equipo de conducción (12) un equipo de eliminación de fotoisómeros (18) para la eliminación de fotoisómeros solubles en agua de bilirrubina, que está configurado como dializador.
2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 que presenta además un filtro (20) con un lado no filtrado y un lado filtrado, estando separado el lado no filtrado del lado filtrado mediante al menos un material de filtro,
- estando unida una entrada de suministro de líquido (22) del lado no filtrado con un tercer (24) equipo de conducción que se puede unir con el paciente,
  - estando unida una salida de evacuación de líquido (26) del lado no filtrado con un cuarto (27) equipo de conducción que se puede unir con el paciente,
  - estando unida una salida de evacuación de líquido (28) del lado filtrado con el primer equipo de conducción (10) y
  - estando unida una entrada de suministro de líquido (29) del lado filtrado con el segundo equipo de conducción (12).
3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 2, estando dispuesto en el primer equipo de conducción (10) delante del equipo de irradiación de líquido corporal (14) un adsorbedor (30).
4. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo el equipo de irradiación de líquido corporal (14) una fuente de radiación y un recipiente de flujo al menos parcialmente translúcido.
5. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, siendo la intensidad de la radiación de la fuente de radiación mayor de  $4 \mu\text{W}/(\text{nm cm}^2)$ .
6. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, siendo el recipiente de flujo al menos parcialmente translúcido una cubeta de flujo.
7. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, siendo el equipo de transporte de líquido corporal (16) una bomba.
8. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, siendo el líquido corporal sangre o plasma sanguíneo.
9. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un tercer (24) y cuarto (27) equipo de conducción, al menos un equipo de transporte de líquido corporal (16) controlable dispuesto en el tercer (24) y/o cuarto (27) equipo de conducción y un dializador (20), estando unido el lado de permeado del dializador con el primer (10) y el segundo (12) equipo de conducción y estando unido el lado a dializar del dializador en su entrada de dializador (22) con el tercer equipo de conducción (24) que se puede unir con un paciente (P) y en su salida de dializador (26) con el cuarto equipo de conducción (27) que se puede unir con el paciente (P), en el que mediante los equipos de transporte de líquido (16) se puede generar un flujo controlable del líquido a través de los equipos de conducción (10, 12, 24, 27) y el equipo de irradiación de líquido (14).
10. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, estando dispuesto en el primer equipo de conducción (10) delante del equipo de irradiación de líquido (14) un adsorbedor (30).
11. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, estando dispuesto el equipo de irradiación de líquido (14) en el cuarto equipo de conducción (27) delante del equipo de eliminación de fotoisómeros (18).

12. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, comprendiendo el equipo de irradiación de líquido (14) una fuente de radiación y un recipiente de flujo al menos parcialmente translúcido.
13. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12, siendo la intensidad de radiación de la fuente de radiación mayor de  $4 \mu\text{W}/(\text{nm cm}^2)$ .
- 5 14. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, siendo el recipiente de flujo al menos parcialmente translúcido una cubeta de flujo.
15. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, siendo el equipo de transporte de líquido (16) una bomba.
- 10 16. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 15, siendo el líquido corporal en el lado a dializar sangre o plasma sanguíneo y el líquido en el lado de permeado una solución de albúmina.

FIG 1

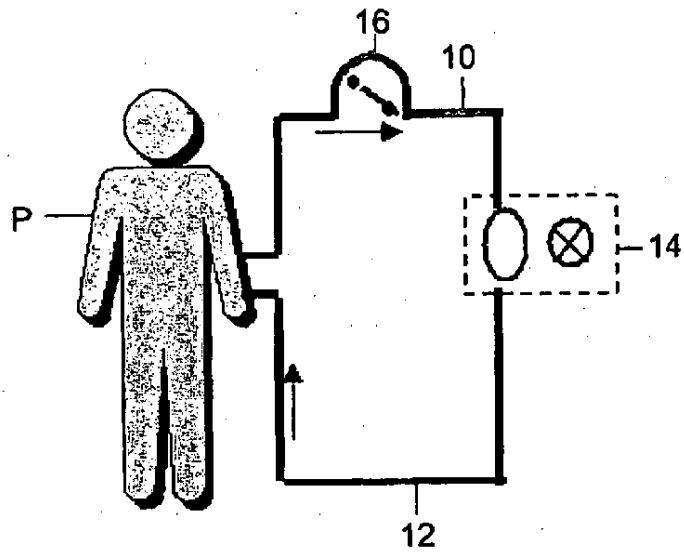


FIG 2

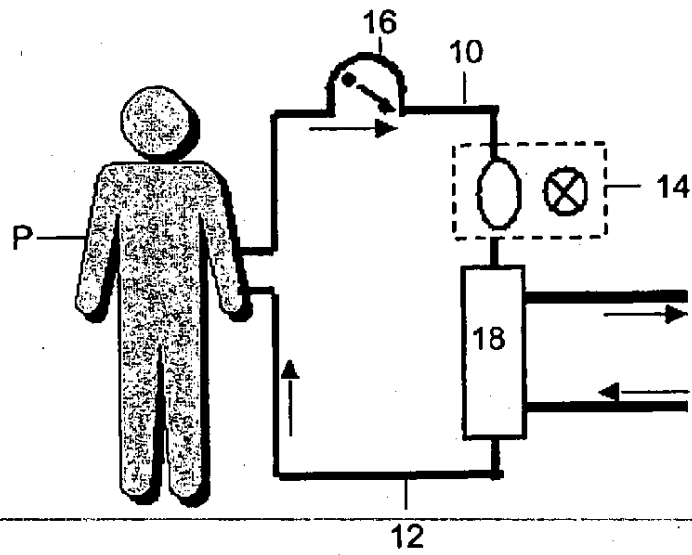


FIG 3

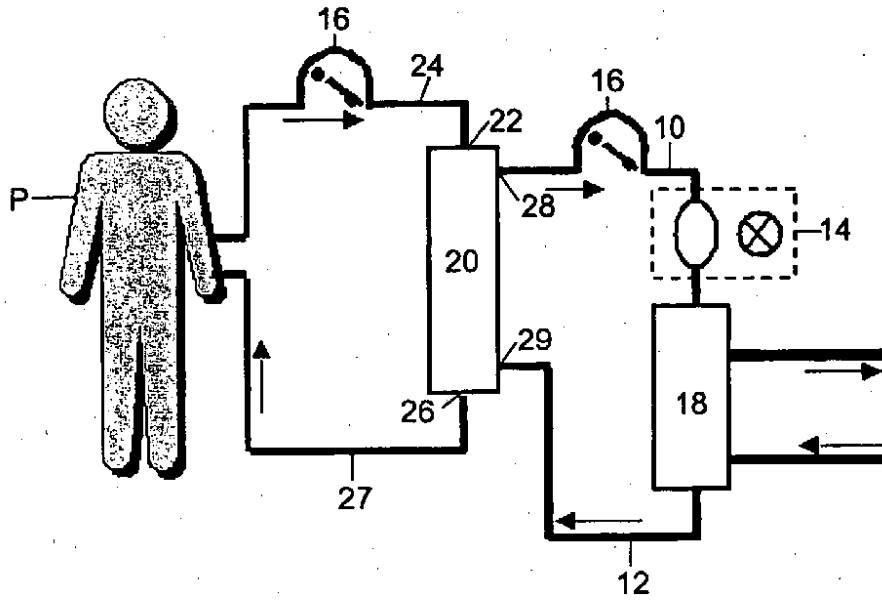


FIG 4

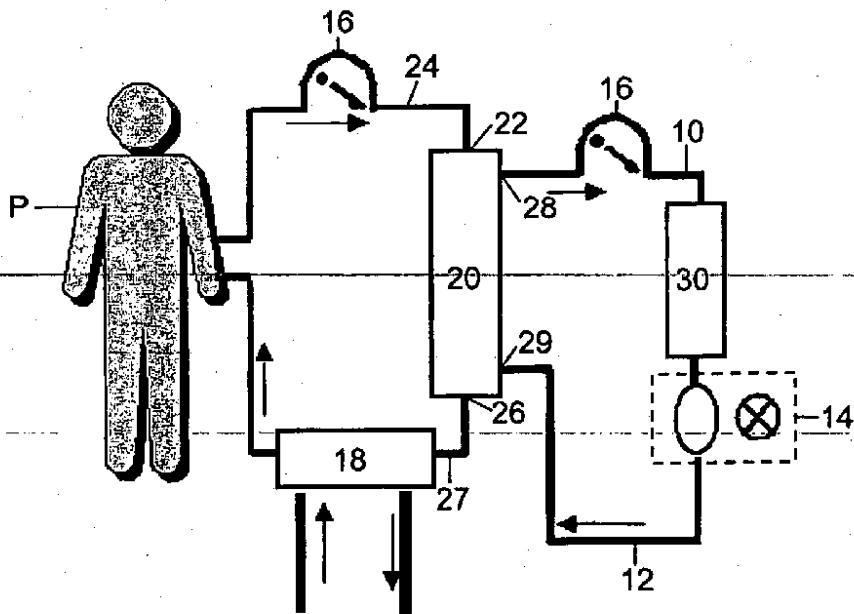


FIG 5

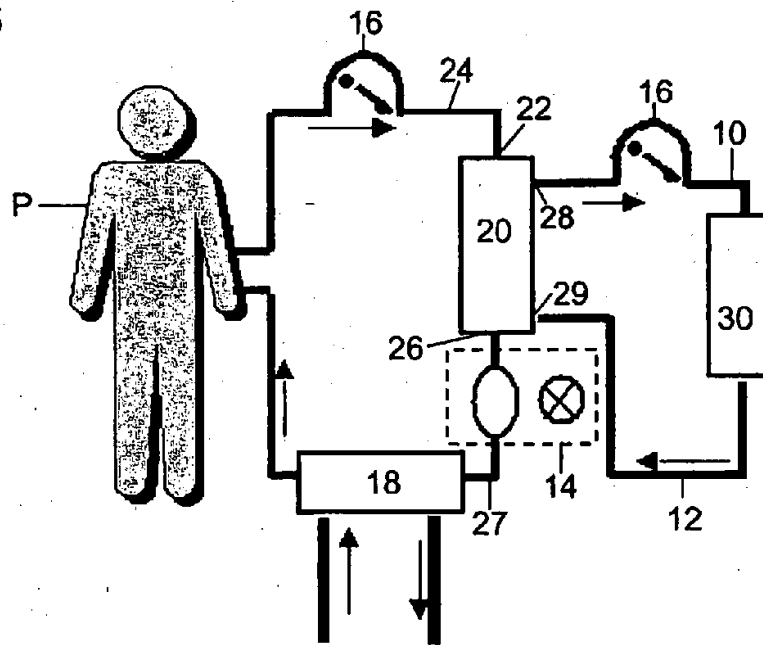


FIG 6

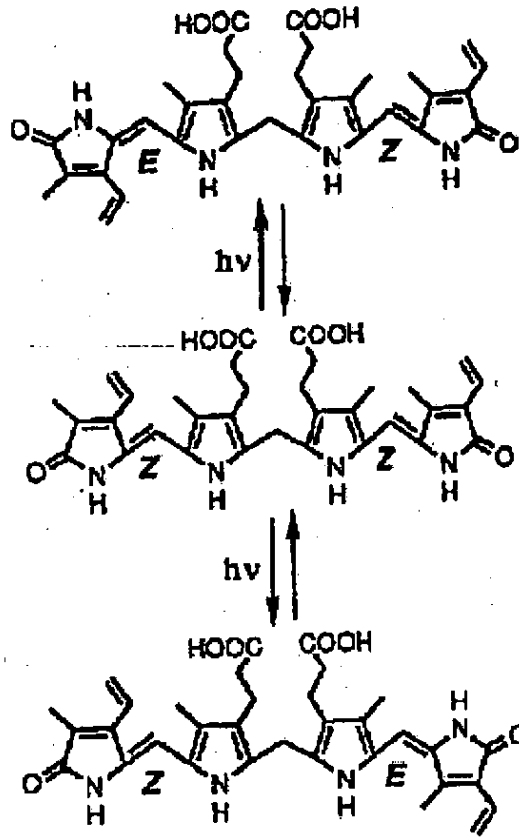


FIG 7

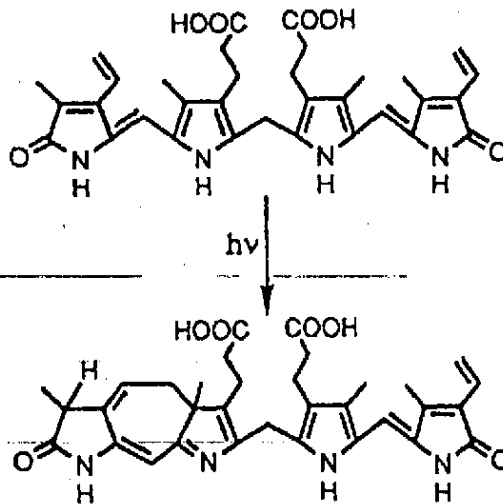


FIG 8

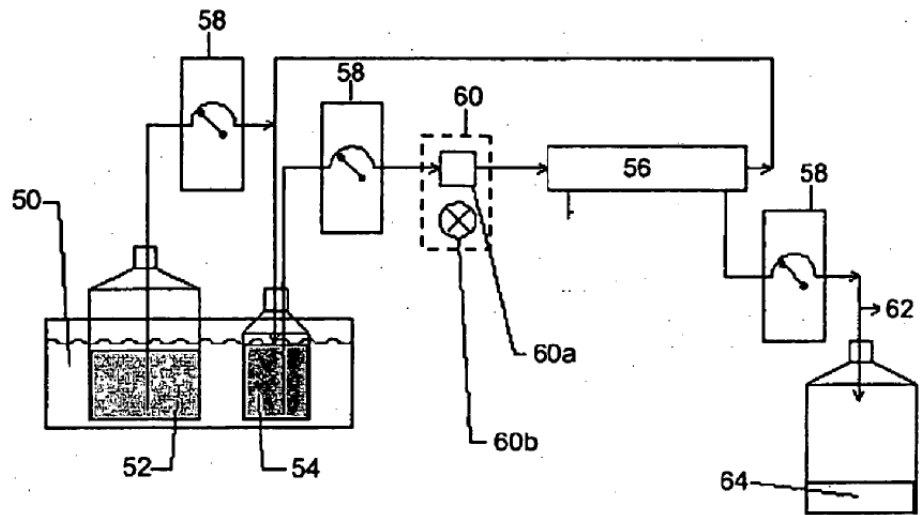


FIG 9

