



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 403**

51 Int. Cl.:
A61M 1/36 (2006.01)
B01D 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06791735 .1**
96 Fecha de presentación : **30.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1922097**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54 Título: **Método y aparato para la eliminación de células inmunes.**

30 Prioridad: **31.08.2005 US 713527 P**
10.04.2006 US 744571 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2011

73 Titular/es: **GAMBRO LUNDIA AB.**
Magistratsvagen 16
22 643 Lund, SE

72 Inventor/es: **Deppisch, Reinhold;**
Wittner, Bernd y
Koch, Sylvia

74 Agente: **Mir Playa, Mireia**

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

Método y aparato para la eliminación de células inmunes.

5 **Ámbito de la invención**

Esta invención se refiere a un método y un aparato para la eliminación de células inmunes que pueden desempeñar un papel contribuyendo a un estado de enfermedad.

10 **Antecedentes**

La sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es la primera causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos, y según los informes los porcentajes de mortalidad están situados entre el 30 y el 70%. Se ha calculado que solamente en los Estados Unidos los costes para el tratamiento de la sepsis son de alrededor de 16.700 millones al año.

La sepsis y el SIRS representan un amplio espectro de síntomas clínicos. Originalmente, el diagnóstico de sepsis requería la confirmación de crecimiento bacteriano en hemocultivos, así como la presencia de dos o más de los síntomas siguientes: hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), hipertermia ($> 38^{\circ}\text{C}$), taquicardia (> 90 latidos/min.), taquipnea (> 20 respiraciones/min. o $\text{P}_{\text{CO}_2} < 32$ mm Hg) y leucocitopenia ($< 4 \times 10^9$ células/l) o leucocitosis ($> 12 \times 10^9$ células/l).

Actualmente se usa el diagnóstico de SIRS cuando el paciente tiene dos o más de los síntomas anteriormente indicados pero no puede hallarse en la sangre evidencia de bacterias, lo cual incluye al menos al 50% de los pacientes que tienen los síntomas anteriormente descritos. El SIRS a menudo progresa hasta convertirse en severos casos de sepsis, en cuyo momento se produce fallo orgánico y a menudo la muerte.

La sepsis se produce como resultado de la sobrerrespuesta sistémica del cuerpo a la infección. Durante el inicio de la sepsis, el sistema inflamatorio deviene hiperactivo, implicando a mecanismos de defensa tanto celular como humoral. Las células endoteliales y las células epiteliales, así como los neutrófilos, los macrófagos y los linfocitos, producen mediadores proinflamatorios, y en especial factor de necrosis tumoral α (TNF- α), e interleuquinas IL-6, IL-1 e IL-8. Simultáneamente se produce una producción de proteínas de fase aguda tales como la proteína C-reactiva y son activados mecanismos de defensa humoral tales como el sistema del complemento, redundando en una producción de mediadores proinflamatorios entre los que se incluye el C5a. El C5a promueve la producción de citoquina y quimioquina.

Los mediadores anteriormente descritos son producidos tempranamente en el inicio de la sepsis y reflejan el estado sobreactivo de la respuesta inflamatoria. Células fagocíticas tales como los granulocitos responden a muchos de estos mediadores proinflamatorios liberando enzimas granulares y produciendo especies de oxígeno reactivo (ROS) tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que es un producto crucial para matar bacterias. Sin embargo, el H_2O_2 también es capaz de ocasionar daño tisular, que finalmente conduce a una incrementada permeabilidad vascular y a lesión orgánica. En las posteriores etapas de la sepsis son producidos mediadores antiinflamatorios (tales como IL-10, TGF- β e IL-13) que detienen la producción de muchos mediadores proinflamatorios. En esta fase son suprimidas las funciones de los neutrófilos, lo cual conduce a un sistema de defensa del huésped hiporreactivo y a una inmunoparálisis.

En resumen, el ciclo de eventos anteriormente descrito, que finalmente termina en sepsis, puede desglosarse en tres fases. La primera fase es iniciada por la introducción de sustancias en el cuerpo tales como bacterias y/o subproductos de bacterias que activan a las células inmunes del cuerpo para hacer que las mismas produzcan y secreten citoquinas. La segunda fase es iniciada por las propias citoquinas, que activan a otras células inmunes para producir aún más citoquinas. Las propias células inmunes activadas inician la fase tres, que conduce a un sistema de defensa hiperreactivo.

Hay muchos tratamientos farmacéuticos así como extracorpóreos que existen para tratar uno o varios aspectos de las tres fases anteriormente descritas. Se usan tratamientos farmacéuticos tales como antibióticos para tratar el activador inicial (la primera fase) del sistema inmune (bacterias). Se usan otros productos farmacéuticos tales como antiinflamatorios para bloquear la respuesta proinflamatoria de las citoquinas y para estabilizar al sistema inmune para tratar la segunda fase. La purificación extracorpórea de la sangre, tal como la plasmáferesis, también se usa para eliminar las citoquinas que se acumulan en el plasma. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos, ya sea en solitario o bien en combinación, ha producido mejores resultados clínicos.

También se piensa que las células blancas de la sangre activadas desempeñan un papel importante en otros estados de enfermedad tales como el fallo orgánico a continuación de un trasplante. Esto puede ser debido al hecho de que el órgano recién trasplantado tiene un restringido flujo sanguíneo. Durante la reperfusión del órgano recién trasplantado con sangre, células blancas de la sangre activadas pueden infiltrar masivamente el órgano y mediar un daño tisular, ocasionando finalmente fallo orgánico.

Las células blancas de la sangre activadas pueden también desempeñar un papel en la insuficiencia renal aguda. En un estudio hecho por Rab *et al.* se encontraron infiltrados de células mononucleares en riñones que habían sufrido

isquemia seguida por reperfusión. Este grupo descubrió que si se reducía la infiltración de células blancas de la sangre en los riñones isquémicos, se reducía también la necrosis tubular.

Las células blancas de la sangre activadas pueden también desempeñar un papel en el desarrollo de otras enfermedades tales como la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso, la colagenosis y la colitis ulcerosa.

Las células activadas están definidas como células blancas de la sangre periférica que son capaces de infligir daño a un órgano cuando se las deja en circulación.

Las células blancas de la sangre, tanto si están activadas como si no lo están, también ocasionan según lo que se estima el 90% de todas las reacciones adversas a las transfusiones de sangre, tanto si el receptor de la transfusión recibe sangre entera como si recibe componentes individuales de la sangre.

Por consiguiente la presente invención está dirigida a reducir las complicaciones que son ocasionadas por las células blancas de la sangre eliminándolas de la sangre entera o de componentes de la sangre.

La WO 93/04763 A1 da a conocer un conjunto de filtro de depleción de leucocitos que comprende una caja que tiene una entrada y una salida, una purga de aire y una vía circulatoria de líquido entre la entrada y la salida y un elemento de desgasificación que está en comunicación con la purga de aire; y un medio poroso posicionado en la caja a través de la vía circulatoria de fluido, habiendo sido la superficie del medio poroso modificada mediante exposición a una corriente de plasma gaseoso.

La US 5.632.894 A da a conocer un filtro de sangre con un elemento de filtración que rodea al menos a una parte del eje geométrico definido por las paredes laterales. El elemento de filtración consta de un elemento filtrante plisado cilíndrico. La referencia no menciona el material del elemento filtrante.

La US 2003/0057147 A1 da a conocer un dispositivo de filtración que incluye un conjunto de filtración dispuesto dentro de una caja. El conjunto de filtración incluye un núcleo central que sobresale al interior de la caja y está rodeado por un material filtrante. El núcleo central es un tubo longitudinal que tiene poros u orificios en su pared lateral. Los materiales filtrantes que se mencionan son tela punzonada con agujas, microfibras de vidrio, combinaciones de pulpa acrílica y copolímero de PVA/PAN, filtro de poliéster, filtro de poliéster de PBT (PBT = politereftalato de butileno), nilón, acrílicos y acetato de celulosa.

La EP 0 502 213 A1 da a conocer un método para eliminar leucocitos de una preparación de sangre con contenido de leucocitos en el que se usa un elemento microfiltrante que está hecho de tela no tejida o tejida que tiene un diámetro medio de fibra de 0,3 a 1,6 μm . Las fibras que se usan son fibras sintéticas o fibras regeneradas. Los materiales en forma de fibra que se mencionan son poliamida, poliéster, poliácridonitrilo, politrifuorocloroetileno, polimetilmetacrilato, poliestireno, polietileno, polipropileno, celulosa y acetato de celulosa.

La JP 2005/144330 A da a conocer un filtro de sangre que consta de un copolímero de un poliéster o una policetona con un polialquilenglicol. El filtro contiene de un 5 a un 90% volumétrico de poros que tienen un diámetro medio de 0,001 a 10 μm .

Breve exposición de la invención

Una realización de esta invención está dirigida a un módulo que está destinado a ser usado en el tratamiento de enfermedades que pueden ser ocasionadas por células inmunes activadas.

Otra realización de esta invención está dirigida a un módulo para leucorreducir o filtrar células blancas de la sangre de sangre y/o productos de la sangre.

El módulo de esta invención comprende al menos una caja que tiene extremos primero y segundo. La caja adicionalmente comprende una cavidad y al menos un pasaje de circulación de fluido para permitir que la sangre fluya al interior de la cavidad, material de filtración dentro de la cavidad de la caja y un dispositivo de circulación de fluido que discurre a través del material de filtración.

Esta invención también incluye a un método para reducir la cantidad de leucocitos en sangre haciendo que la sangre fluya a través de un módulo que contiene material de filtración de copolímero de cicloolefinas y permite que sea retenida en el material al menos una parte de los leucocitos contenidos en la sangre.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista en sección de una realización de un módulo de tratamiento de esta invención.

La Fig. 2 es una vista exterior de otra realización de un módulo de tratamiento de esta invención.

La Fig. 3 es una vista en sección practicada por el plano de sección A-A de la realización del módulo de tratamiento que se ilustra en la Fig. 2.

La Fig. 4 es una vista en sección del dispositivo de circulación de fluido que se usa en los módulos de tratamiento de esta invención.

La Fig. 5 es una vista en sección transversal practicada por el plano de sección B-B del módulo de tratamiento que se muestra en la Fig. 2.

La Fig. 6A muestra una vista de arriba a abajo de una realización del material adsorbente que se usa con la presente invención.

La Fig. 6B muestra una vista lateral de una realización del material adsorbente que se usa con la presente invención.

La Fig. 6C muestra la vista en sección transversal de los conductos de distribución que quedan formados en el material de filtración cuando el módulo de tratamiento está montado.

La Fig. 7 es una vista en sección transversal de otra realización de un módulo de tratamiento.

La Fig. 8 ilustra esquemáticamente un sistema para darle tratamiento a un paciente según una realización de la presente invención.

La Fig. 9 es un gráfico que compara las cuentas de células blancas de la sangre activadas con las cuentas de células blancas de la sangre no activadas tras haber sido la sangre pasada por el módulo de tratamiento.

La Fig. 10 es un gráfico que muestra los resultados del análisis con FACS (FACS = clasificador de células activado por fluorescencia) tras haber sido la sangre pasada por el módulo de tratamiento de la presente invención.

La Fig. 11 es un gráfico que muestra la producción de citoquina por parte de las células blancas de la sangre quiescentes tras la eliminación de las células blancas activadas.

Descripción detallada de la invención

Como se muestra en la Fig. 1, el módulo de tratamiento de sangre 1 de esta invención consta de al menos una caja 3, extremos primero 46 y segundo 48 y medio o material de filtración 6 contenido dentro de la cavidad 42 formada por la caja 3. Un dispositivo 11 de circulación de fluido (véanse las Figs. 1, 3 y 4) discurre desde el primer extremo 46 de la caja y a través del material de filtración 6 hasta el segundo extremo 48.

Hay que señalar que en los dibujos los elementos comunes están descritos por números de referencia comunes.

Como se muestra en la Fig. 1, la caja 3 puede ser una envuelta hueca que tenga una cavidad interior 42. La cavidad 42 tiene una superficie interior 40 que es la pared interior de la caja que forma la cavidad 42. La caja también tiene extremos primero 46 y segundo 48. El diseño de este módulo de tratamiento permite el uso de cajas o envueltas 3 que son estándar en la industria de la diálisis comercial. Dichas cajas o envueltas son fáciles de obtener, y no se requiere fabricación especial o diseño adicional alguno. Un ejemplo de una caja estándar que puede usarse con esta invención es el de la FH22, que es suministrada por la firma Gambro Dialysatoren (de Hechingen, DE). A pesar de que según lo ilustrado en los dibujos la caja 3 es de forma cilíndrica, puede usarse una caja de cualquier forma.

En otra realización que se muestra en la Fig. 2, pueden también usarse cofias primera y segunda 4, 5 que quedan unidas a tope respectivamente a los extremos 46, 48 de la caja. También pueden adquirirse a la Gambro Dialysatoren, de Hechingen, DE, cofias 4, 5 para la caja 3. Al menos la segunda cofia 5 incluye un conducto circular de fluido 64 que discurre a todo lo largo de la cofia 5, desde el primer extremo 60 de la cofia 5 hasta el segundo extremo 62 de la cofia. El conducto circular de fluido 64 rodea circunferencialmente a al menos una parte de un extremo 27 del dispositivo 11 de circulación de fluido. El conducto circular de fluido 64 de la segunda cofia 5 ayuda a dirigir el fluido tratado haciendo que el mismo fluya del dispositivo 11 de circulación de fluido y a través de la segunda cofia 5 y al exterior de la caja 3.

La cofia 4 cierra herméticamente el extremo 46 de la caja 3 para impedir el flujo de fluido a su través. Sin embargo, no tiene indispensablemente que usarse una cofia 4. El extremo 46 de la caja 3 puede cerrarse herméticamente usando para ello cualesquiera de los medios que son conocidos en la técnica. La caja 3 y las cofias 4, 5 están comúnmente hechas de policarbonato, pero puede usarse cualquier material polimérico que sea biocompatible. Como alternativa y/o adicionalmente, la caja 3 y las cofias 4, 5 pueden recubrirse o tratarse con un material para incrementar su biocompatibilidad. Una SMA (SMA = aleación con memoria de forma) o un copolímero de polisiloxano es un material de este tipo que puede usarse.

Como se muestra en las realizaciones de las Figs. 2 y 3, al menos un primer pasaje de fluido 7 discurre fluidicamente desde el exterior del módulo 3 hasta la superficie interior 40 de la cavidad 42 para permitir que el fluido entre en la cavidad interior 42 de la caja 3. El primer pasaje de fluido 7 permite que el fluido a tratar fluya al interior 42 de la caja 3. Un segundo pasaje de fluido 9 permite que el aire residual atrapado en el módulo salga al exterior de la caja 3. A pesar de que según lo ilustrado los pasajes de fluido primero y segundo (7, 9) están situados en el mismo lado de la caja 3, los pasajes de fluido pueden estar situados en cualquier sitio en la caja.

ES 2 353 403 T3

En otra realización (no ilustrada), los pasajes de fluido primero 7 y segundo 9 pueden estar situados cerca del centro de la caja 3, y el primer pasaje de fluido 7 puede estar situado en la caja enfrente del segundo pasaje de fluido 9.

5 En una realización del módulo de tratamiento 1 que está ilustrada en la Fig. 3, están respectivamente previstas en ambos extremos de la caja 3 una primera parte extrema de encapsulación 12 y una segunda parte extrema de encapsulación 10 para mantener al material de filtración 6 y al dispositivo 11 de circulación de fluido en su sitio. La primera parte extrema de encapsulación 12 también cierra por completo el primer extremo de la cavidad 42 para impedir el flujo de fluido al exterior de la cavidad 42. En una realización, la encapsulación puede ser de poliuretano, si
10 bien puede usarse cualquier material de encapsulación de los que se usan en la industria de la circulación extracorpórea de sangre.

Hay que señalar que en esta invención no tiene necesariamente que usarse material de encapsulación. Al menos el primer extremo 46 de la cavidad puede ser cerrado herméticamente utilizando para ello cualesquiera medios de los que
15 son conocidos en la técnica, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, un uretano tixotrópico, la soldadura por placas calientes, la compresión, el empaquetamiento en caliente, el encolado o el taponamiento. El material de filtración 6 y el dispositivo 11 de circulación de fluido también pueden fijarse dentro de la cavidad 42 de la caja 3 por cualesquiera procedimientos.

20 El dispositivo 11 de circulación de fluido discurre a través del material de filtración 6 desde el primer extremo 46 de la caja 3 hasta el segundo extremo 48 de la caja 3 a través de la cavidad 42 de la caja 3. Como se ha expuesto anteriormente, el dispositivo 11 de circulación de fluido encaja en el interior del conducto circular de fluido 64 de la cofia 5 permitiendo así que el fluido tratado fluya al exterior del módulo de tratamiento 1, creando un tercer pasaje de fluido.

25 Como se muestra en las Figs. 4 y 5, el dispositivo 11 de circulación de fluido tiene un núcleo sólido 17 y al menos un canal (véanse los números de referencia 13, 14, 15 o 16) que discurre longitudinalmente a todo lo largo del dispositivo y está situado en la cara circunferencial exterior del mismo. En una realización, un canal de fluido 13 (o 14) puede estar situado enfrente de otro canal 15 (o 16). Como se ve en la Fig. 5, hay cuatro canales 13, 14, 15, 16. A
30 pesar de que se ilustran cuatro canales, cualquier número de canales alcanzará el objetivo de recoger el fluido a tratar y que ha fluido a través del material de filtración 6 y conducir el fluido hacia el exterior del módulo de tratamiento 1. Cuantos más canales haya en el dispositivo 11 de circulación de fluido, tanto más rápidamente podrá el fluido ser recogido y fluir al exterior del módulo de tratamiento 1. Los canales pueden ser de cualquier tamaño y de cualquier forma, si bien es importante que los canales tengan superficies lisas sin cantos vivos. En cuanto a su tamaño y a su
35 forma, los canales deberán ser lo suficientemente grandes como para evitar la posibilidad de que se formen coágulos de sangre en los canales para el fluido.

Un dispositivo 11 de circulación de fluido tal como el anteriormente descrito es fácil y económico de fabricar puesto que puede ser coextrusionado en un solo paso. Además, el dispositivo 11 de circulación de fluido tiene una
40 superficie lisa, lo cual es deseable puesto que la sangre puede agregarse y formar coágulos en las partes rugosas de los dispositivos de circulación de fluido, o bien podría ser ocasionada una lisis de las células de la sangre, lo cual es muy peligroso para el paciente. En comparación con los dispositivos de circulación de sangre que se dan a conocer en la Patente Estadounidense N° 6659289, no es necesario perforar orificios en el dispositivo para permitir que la sangre pase al interior y al exterior del centro del dispositivo. La perforación de orificios no tan sólo incrementa el coste de
45 fabricación, sino que también incrementa la probabilidad de que se creen cantos vivos o rugosos.

El material de filtración 6 es arrollado o bobinado en torno a la periferia exterior 44 del dispositivo 11 de circulación de fluido formando capas o anillos concéntricos como se muestra en la Fig. 5.

50 El material 6 que queda formado en el módulo 1 puede ser de cualquier espesor deseado, en dependencia del espesor inicial del propio material de filtración y del número de veces que el material sea arrollado en torno al dispositivo 11 de circulación de fluido. El material 6 deberá ser arrollado o bobinado en torno al dispositivo 11 de circulación de fluido las veces suficientes para hacer un paquete que ajuste sin huelgo en el interior de la cavidad 42 de la caja 3.

55 En una realización ilustrada en la Fig. 5, la parte exterior del material de filtración 6 arrollado puede ser adherida al menos una parte de la superficie interior 40 de la cavidad 42 usando soldadura por calor, por radiofrecuencia u otros tipos de soldadura. El adherir al menos una parte del material de filtración 6 a la superficie interior 40 de la cavidad 42 ayuda a impedir que el fluido fluya por junto a la superficie interior 40 de la cavidad 42 y al exterior del tercer pasaje de fluido sin entrar en el material de filtración 6. En otra realización, la parte del material de filtración 6 más cercana
60 al dispositivo 11 de circulación de fluido puede ser soldada a la superficie exterior 44 del dispositivo 11 de circulación de fluido. Como se muestra en la Fig. 3, el material de filtración 6 se suelda a la superficie exterior 44 del conducto de fluido respectivamente en dos sitios distintos 32 y 34 para así obligar al fluido a tratar a que fluya a través del material.

En otra realización, el material filtrante 6 que se arrolla podría construirse de forma tal que quedasen formados
65 entre el medio filtrante 6 y el interior 42 de la caja conductos de distribución 26 (véanse las Figs. 6A-C) que dirijan el fluido a tratar para hacer que el mismo fluya en una vía circulatoria predeterminada a través del dispositivo. Esto puede hacerse tratando térmicamente o soldando o sellando capas del medio filtrante plano para así unir las antes de ser dicho medio filtrante montado en la caja.

ES 2 353 403 T3

En la Fig. 6A se muestra una vista desde lo alto del material de filtración 6 en forma de hoja plana con una serie de conductos de distribución 26 hechos por soldadura. Como se muestra en la Fig. 6C, los conductos de distribución 26 quedan situados en la parte del material que queda más junto a la superficie interior 40 de la cavidad 42 de la caja 3 y encarada a la misma. Para lograr esta configuración, el material absorbente 6 es arrollado en torno al dispositivo 11 de circulación de fluido en la dirección de la flecha 31, comenzando en el extremo opuesto al de los conductos de distribución.

El medio 6 puede también tener soldaduras de barrera 28, 30 que discurren a lo largo del medio para impedir que la encapsulación (en caso de usarse) rezume al interior del material filtrante. Las capas de barrera se forman uniendo capas de medio mediante sellado. Si no se usa encapsulación, no son necesarias soldaduras de barrera.

La Fig. 6B muestra una vista lateral de los conductos de distribución 26 y de las soldaduras de barrera 28/30. Una ventaja de la creación de conductos de distribución 26 en el medio es la de que los conductos obligan al fluido a inundar por igual todo el dispositivo.

En una realización que se muestra en sección transversal en la Fig. 7, el elemento 36 representa a un material sellador que puede ser puesto junto a la superficie interior 40 de la cavidad 42. En lugar de las soldaduras de sellado 28, 30, el material sellador 36 obliga a la sangre a fluir radialmente hacia el interior pasando a través del material de filtración 6 capa por capa y alejándose de la superficie interior 40 de la cavidad 42.

El material de filtración 6 es una tela o estera de fibras poliméricas sopladas en caliente. El material polimérico que se usa es un copolímero de cicloolefinas (o COC) (que se vende con el nombre comercial Topas y es suministrado por la Topas Advanced Polymers, GmbH, de Alemania). Este material está descrito más ampliamente en la solicitud ex-pendiente WO 2007/025738.

El material de COC soplado en caliente puede dejarse sin modificar o bien puede ser modificado para variar determinadas características del material.

Por ejemplo, el material de COC puede ser modificado con ligandos u otras sustancias bioactivas que pueden ser inmovilizadas en la superficie de la fibra para darle una adicional especificidad al material. Por ejemplo, pueden adherirse a la superficie del material ligandos para cualesquiera de las citoquinas que se han descrito anteriormente en los antecedentes para así eliminar selectivamente de la corriente de sangre citoquinas específicas.

Pueden también usarse otras sustancias que modifiquen características del material tales como la mojabilidad y la biocompatibilidad.

Compuestos de polisorbato son sustancias que pueden ser usadas para incrementar la mojabilidad del material de COC. Una sustancia de este tipo es el Tween® 20 o polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitano). En combinación con el material de COC, el Tween® 20 puede ayudar a lograr una mejor funcionalidad del material como filtro de leucorreducción.

Pueden usarse sustancias tales como un copolímero de polisiloxano (SMA) para acrecentar la biocompatibilidad del material de COC.

El módulo de tratamiento de esta invención puede usar una combinación de materiales de filtración, y así por ejemplo, puede construirse un módulo que utilice una combinación de material de filtración tanto modificado como no modificado.

Para hacer el módulo de tratamiento 1, el material de filtración 6 (modificado o no modificado) es arrollado en torno al dispositivo 11 de circulación de fluido para así hacer un paquete, y el paquete es introducido en la cavidad 42 de la caja 3. El material 6 y el dispositivo 11 de circulación de fluido montados son fijados dentro de la cavidad 42 de la caja 3, y el conducto circular de fluido 64 de la cofia 1 es encajado sobre un extremo 27 del dispositivo 11 de circulación de fluido. Si se la usa, la cofia 4 puede montarse en el otro extremo 46 de la cavidad. Si no se usa la cofia 4, el extremo 46 del módulo 1 se cierra por otros métodos. Las cofias 4, 5 pueden fijarse mediante unión con disolvente o bien mediante el uso de otras técnicas de unión conocidas. Todos los elementos pueden también ser mantenidos en su sitio con encapsulación en cada extremo 12, 10 (véase la Fig. 3), o bien pueden ser mantenidos en su sitio por otros métodos conocidos.

La sangre a tratar eliminando las células blancas de la sangre entra en la caja 3 por el primer pasaje de fluido 7. La sangre fluye ya sea por gravedad o bien con ayuda de una bomba a través del material de filtración 6 y al interior de los canales 13, 14, 15, 16 del dispositivo 11 de circulación de fluido. La sangre fluye por los canales y al exterior de la caja a través del tercer pasaje de fluido 5.

Se contempla también que el módulo de tratamiento 1 podría ser un componente de un sistema de hemoadsorción. El módulo de tratamiento de sangre podría usarse con una máquina estándar de procesamiento extracorpóreo de sangre 19 tal como se muestra en la Fig. 8. La máquina de procesamiento extracorpóreo de sangre 19 puede ser conectada a un paciente 50 a través de un acceso vascular 52. La sangre a tratar es bombeada por la bomba 56 al exterior del paciente 50 y por el conducto 54 al interior de la máquina de procesamiento extracorpóreo de sangre 19. La sangre

es bombeada al interior del módulo de tratamiento 1 a través del primer pasaje de fluido 7. La sangre fluye a través del material de filtración 6, al interior del dispositivo 11 de circulación de fluido y al exterior del módulo 1 a través del pasaje de fluido 5. Una vez retirado el aire del sistema, se cierra o se pinza el pasaje 9 de circulación de fluido para impedir que fluya al exterior del módulo 1 fluido tratado a través del pasaje 9 de circulación de fluido. La sangre tratada fluye de regreso al paciente por el conducto 58. A pesar de que en la Fig. 8 se muestra solamente una bomba, hay que señalar que puede usarse cualquier número de bombas.

La máquina de procesamiento extracorpóreo de sangre 19 puede ser una máquina de diálisis, y el módulo de tratamiento 1 puede usarse para eliminar de la sangre entera células blancas de la sangre durante el procedimiento de diálisis. El módulo 1 puede también ser usado como un componente de otros procedimientos de tratamiento tales como los que eliminan varias toxinas de la sangre. El módulo de tratamiento 1 puede también ser usado con una máquina que sirva para separar sangre entera en componentes. El módulo de tratamiento 1 puede ser usado para eliminar de cualesquiera de los componentes de la sangre separados células blancas de la sangre, ya sea en concurrencia con el procedimiento de separación, o bien en cualquier punto tras haber sido concluido el procedimiento de separación y tras haber sido separados los componentes de la sangre.

Durante el paso de la sangre a través del módulo de tratamiento 1, los leucocitos son atrapados por las fibras y/o se adhieren a las fibras del material 6 y son así eliminados de la sangre. La preferencial eliminación de leucocitos activados en comparación con la eliminación de todos los leucocitos puede ayudar a prevenir la sepsis u otras enfermedades, porque, como se ha expuesto anteriormente, los leucocitos no activados no liberan citoquinas y no deberían contribuir adicionalmente al desarrollo de sepsis. Si se eliminan los leucocitos activados, aquellos leucocitos que no están activados seguirán estando disponibles en la sangre para montar una respuesta inmune si la misma llegase a ser necesaria.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ayudan a ilustrar el uso del módulo en el tratamiento de la sepsis.

Ejemplo 1

500 ml de sangre humana donada fueron divididos en dos muestras que contenían cada una 250 ml de sangre entera. La sangre fue agitada continua y lentamente a 37°C para impedir su coagulación. Se retiró una muestra representativa de cada frasco para determinar el número de células blancas de la sangre que estaba originalmente presente en cada una de las muestras de sangre entera de 250 ml. Se añadió entonces a uno de los frascos (llamado de aquí en adelante el frasco de la sangre activada) 1 U/ml de lipopolisacárido (LPS) para que el mismo actuase como activador endotoxínico de las células blancas de la sangre, para así activar la células blancas de sangre contenidas en la sangre entera. No fue añadido LPS a la sangre entera contenida en el otro frasco (llamado de aquí en adelante el frasco de la sangre de control). Ambos frascos de la sangre de control y de la sangre activada fueron incubados con agitación a 37°C por espacio de cuatro horas. La sangre tanto activada como de control fue bombeada continuamente a través de módulos de tratamiento que contenían de material de filtración de COC a razón de un caudal de 50 ml/min. Cada dos minutos se tomaron muestras de la sangre que había fluido a través del filtro, y se contaron manualmente los números de células blancas de la sangre activadas que quedaban en la sangre circulante. Los resultados se muestran en la Fig. 9.

Como puede verse, el material de filtración de COC parece eliminar los leucocitos tanto activados como no activados a los 20 minutos de circulación continua a través del módulo de tratamiento. También parece que son preferentemente eliminados los leucocitos activados (preactivados con LPS).

Este comportamiento fue adicionalmente confirmado por coloración celular. La sangre entera fue inicialmente coloreada con marcadores fluorescentes para CD11b, que es un marcador de la activación de monocitos y granulocitos. El anticuerpo fluorescente CD11b es suministrado por la firma Becton, Dickinson & Co. (de Franklin Lakes, NJ, EE.UU.). Se tomaron cada 2 minutos muestras de la preparación anteriormente descrita, y el porcentaje de leucocitos activados frente al de los no activados que quedaban en la sangre circulante fue determinado usando el análisis con FACS. Los resultados se muestran en la Fig. 10. Como indican los resultados de la Fig. 9, parece que los granulocitos activados son preferentemente eliminados por el material de filtración de COC.

Ejemplo 2

Como se ha descrito anteriormente, es sabido que el LPS se une a receptores de células proinflamatorias, provocando una cascada de eventos que comienza con la activación de granulocitos y monocitos y termina con la liberación de citoquina. Las citoquinas no tan sólo incrementan la activación de las células liberadoras de citoquina, sino que también incrementan la cantidad de receptores de citoquina que se ponen en la superficie de la célula.

Si se eliminan de la circulación los granulocitos activados, los inventores establecieron la hipótesis de que también se vería reducida la cantidad de LPS producida por las células activadas, puesto que el LPS se une a los granulocitos, ocasionando su activación, la cual ocasiona una liberación de citoquina por parte de los granulocitos activados. Las citoquinas se unen a los granulocitos ocasionando una adicional activación de los granulocitos y la generación de un

estado hiperreactivo. Eliminando las células que tienen LPS unido a las mismas, puede romperse el ciclo que conduce a la sepsis.

Para investigar si el LPS es realmente deplecionado mediante la eliminación de las células activadas, se procedió a incubar sangre entera con 0 (llamada de aquí en adelante sangre de control) o con 0,3, 1, 3, 10 o 30 IU/ml (IU/ml = unidades internacionales/ml) de LPS (llamada de aquí en adelante sangre activada). La sangre de control y la sangre activada fueron incubadas entre 30 y 90 minutos a temperatura ambiente con agitación.

Tras la incubación, la sangre activada fue filtrada a través de un filtro de leucorreducción estándar de los que están disponibles comercialmente para eliminar las células blancas de la sangre presentes. Fueron cultivadas en una placa de cultivo de 24 pocillos muestras de 500 μ l de la sangre activada leucorreducida. También fue cultivada en placa de cultivo sangre entera activada que no fue filtrada. Fueron añadidas tanto a la sangre filtrada como a la sangre no filtrada que estaba en los pocillos células blancas de la sangre quiescentes del mismo donante recién separadas. Tras una incubación de seis horas a 37°C en atmósfera con un 5% de CO₂, se analizó la citoquina IL-1ra usando un análisis ELISA convencional. Como muestra el gráfico de la Fig. 11, la IL-1ra está presente en mucho mayor cantidad en los pocillos que contienen células activadas que no fueron filtradas, en comparación con la sangre entera que fue filtrada. Tales resultados parecen sugerir que la eliminación de leucocitos activados sí contribuye a la disminución de la producción de citoquina.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias que cita el solicitante se aporta solamente en calidad de información para el lector y no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procedido con gran esmero al compilar las referencias, no puede excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones, y la OEP se exime de toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9304763 A1 [0015]
- JP 2005144330 A [0019]
- US 5632894 A [0016]
- US 6659289 B [0036]
- US 20030057147 A1 [0017]
- WO 2007025738 A [0045]
- EP 0502213 A1 [0018]

REIVINDICACIONES

1. Módulo (1) que está destinado a ser usado en el tratamiento de un fluido que comprende sangre o componentes de la sangre, comprendiendo dicho módulo:

una caja (3) que comprende extremos primero (46) y segundo (48);

una cavidad (42) definida por la caja (3) entre los extremos primero (46) y segundo (48);

al menos un pasaje (7) de circulación de fluido para permitir a la sangre fluir al interior de la cavidad (42);

un material de filtración (6) en la cavidad (42) de la caja (3);

caracterizado por el hecho de que

el módulo comprende un dispositivo (11) de circulación de fluido que comprende:

un núcleo sólido (17) que tiene

al menos un canal (13, 14, 15, 16) para recoger el fluido que ha fluido a través del material de filtración (6) y conducir al fluido hacia el exterior del módulo (1), teniendo dicho canal (13, 14, 15, 16) que es al menos una superficie lisa sin cantos vivos y discurriendo dicho canal que es al menos uno longitudinalmente a todo lo largo del dispositivo (11) de circulación de fluido;

y que tiene al menos un extremo (27) y discurre a través del material de filtración (6); y

el material de filtración (6) comprende una tela polimérica soplada en caliente que comprende copolímero de cicloolefinas.

2. El módulo de la reivindicación 1, donde la caja (3) adicionalmente comprende un segundo pasaje (9) de circulación de fluido.

3. El módulo de la reivindicación 2, donde el segundo pasaje (9) de circulación de fluido está en comunicación con la cavidad (42) para permitir que el aire fluya al exterior de la caja (3).

4. El módulo de la reivindicación 1, que adicionalmente comprende una cofia (5) para cerrar al menos una parte de un extremo (48) de la caja (3),

donde la cofia (5) adicionalmente comprende un conducto circular de fluido (64).

5. El módulo de la reivindicación 1, que adicionalmente comprende una segunda cofia (4) para cerrar el otro extremo (46) de la caja (3).

6. El módulo de la reivindicación 4, donde el conducto circular de fluido (64) de la cofia (5) rodea a al menos una parte del extremo (27) que es al menos uno de los extremos del dispositivo (11) de circulación de fluido para permitir que el fluido fluya al exterior de la cavidad (42).

7. El módulo de la reivindicación 1, donde el otro extremo (46) de la cavidad (42) es cerrado para impedir el flujo de fluido a su través.

8. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) elimina selectivamente los leucocitos activados de la sangre o de los componentes de la sangre.

9. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) elimina los leucocitos de la sangre o de los componentes de la sangre.

10. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) está modificado con un material para incrementar la mojabilidad.

11. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) está modificado con un material para incrementar la bicompatibilidad.

12. El módulo de la reivindicación 11, donde el material de filtración (6) consta adicionalmente de material de copolímero de olefinas cíclicas modificado con SMA.

ES 2 353 403 T3

13. El módulo de la reivindicación 10, donde el material de filtración (6) consta adicionalmente de material de copolímero de olefinas cíclicas modificado con Tween® 20.

5 14. El módulo de la reivindicación 1, donde la cavidad (42) de la caja comprende una parte (40) que constituye la superficie interior, y donde el material de filtración (6) está adherido a al menos una parte de la superficie interior (40) de la cavidad (42).

10 15. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) comprende adicionalmente conductos (26) de distribución del fluido.

16. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) comprende adicionalmente soldaduras de barrera (28, 30).

15 17. El módulo de la reivindicación 1, donde el dispositivo (11) de circulación de fluido adicionalmente comprende una pluralidad de canales (13, 14, 15, 16).

18. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) y el dispositivo (11) de circulación de fluido están fijados en su sitio mediante sellado dentro de la cavidad (42) de la caja (3).

20 19. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) está arrollado circunferencialmente en torno al dispositivo (11) de circulación de fluido.

20. El módulo de la reivindicación 1, donde el material de filtración (6) adicionalmente comprende una combinación de material modificado y no modificado.

25 21. Método para hacer un módulo para eliminar de la sangre o de componentes de la sangre células blancas de la sangre, comprendiendo dicho método los pasos de:

30 arrollar material de filtración (6) circunferencialmente en torno a un dispositivo (11) de circulación de fluido;
introducir el material de filtración (6) y el dispositivo (11) de circulación de fluido montados en una cavidad (42) de una caja (3) que tiene extremos primero (46) y segundo (48) y al menos un pasaje (7) de circulación de fluido; y sellar el material de filtración (6) y el dispositivo (11) de circulación de fluido montados en el interior de la cavidad (42) de la caja (3);

35 **caracterizado** por el hecho de que

40 el dispositivo (11) de circulación de fluido comprende un núcleo sólido (17) y al menos un canal (13, 14, 15, 16) que tiene una superficie lisa sin cantos vivos y discurre longitudinalmente a todo lo largo del dispositivo (11) de circulación de fluido; y

el material de filtración (6) comprende tela polimérica soplada en caliente que comprende copolímero de cicloolefinas.

45 22. El método de la reivindicación 21, que comprende adicionalmente el paso de instalar una primera cofia (4) y una segunda cofia (5) sobre los extremos primero (46) y segundo (48) de la caja.

50 23. El método de la reivindicación 22, donde el módulo adicionalmente comprende un segundo pasaje (9) de circulación de fluido.

24. El método para hacer el módulo de la reivindicación 23, que adicionalmente comprende el paso de coextrusionar el dispositivo (11) de circulación de fluido.

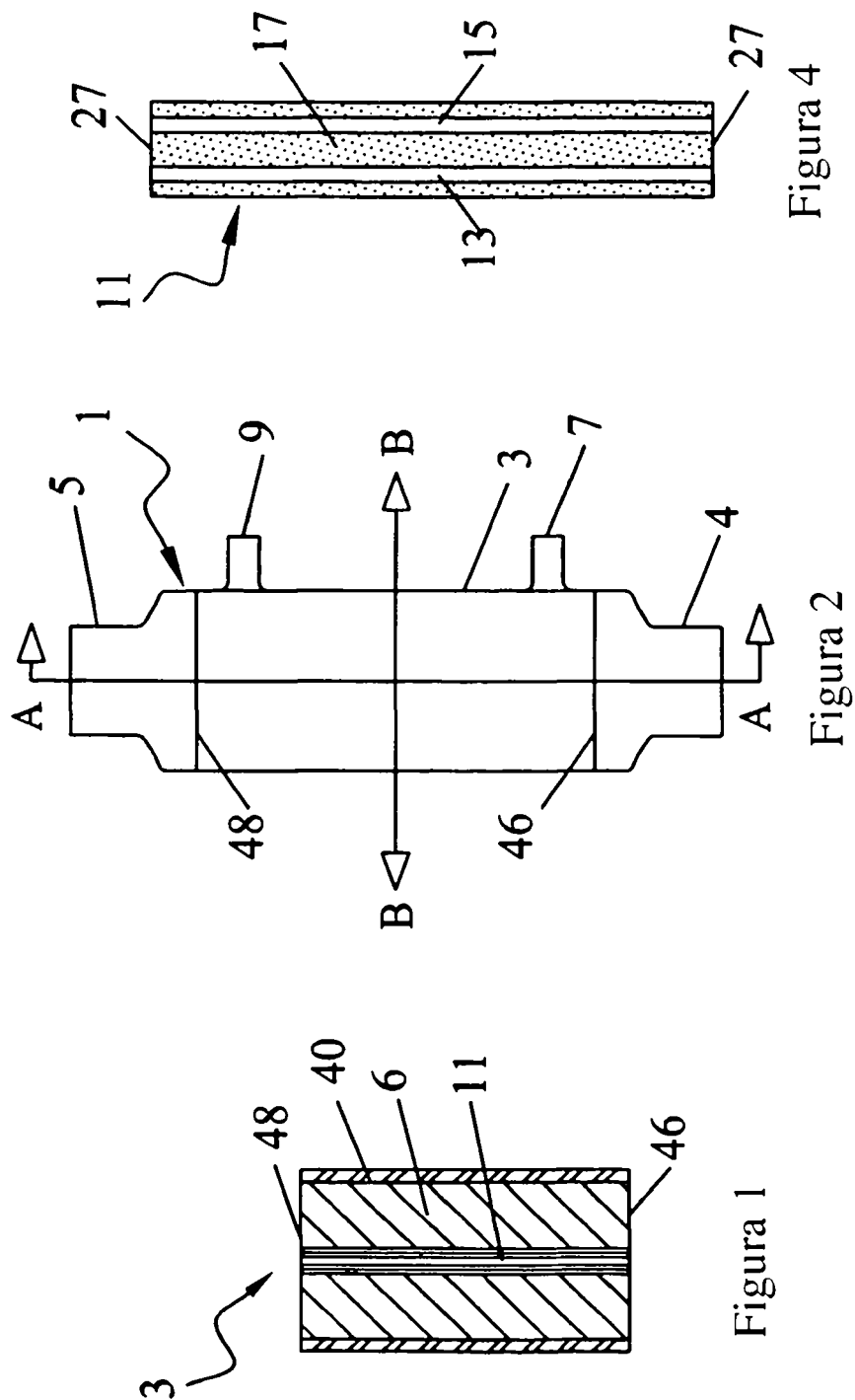
55 25. Método para reducir ex vivo la cantidad de leucocitos en sangre o en un producto de la sangre, comprendiendo dicho método los pasos de:

hacer que la sangre o el producto de la sangre fluya a través de un módulo que contiene material de filtración de copolímero de cicloolefinas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20; y

60 permitir que quede retenida en el material al menos una parte de los leucocitos contenidos en la sangre o en el producto de la sangre.

65 26. El método de la reivindicación 25, que adicionalmente comprende el paso de reducir el número de leucocitos activados.

27. El método de la reivindicación 26, donde el paso de reducir el número de leucocitos activados en la sangre o en el producto de la sangre adicionalmente comprende el paso de reducir la cantidad de citoquinas en la sangre.



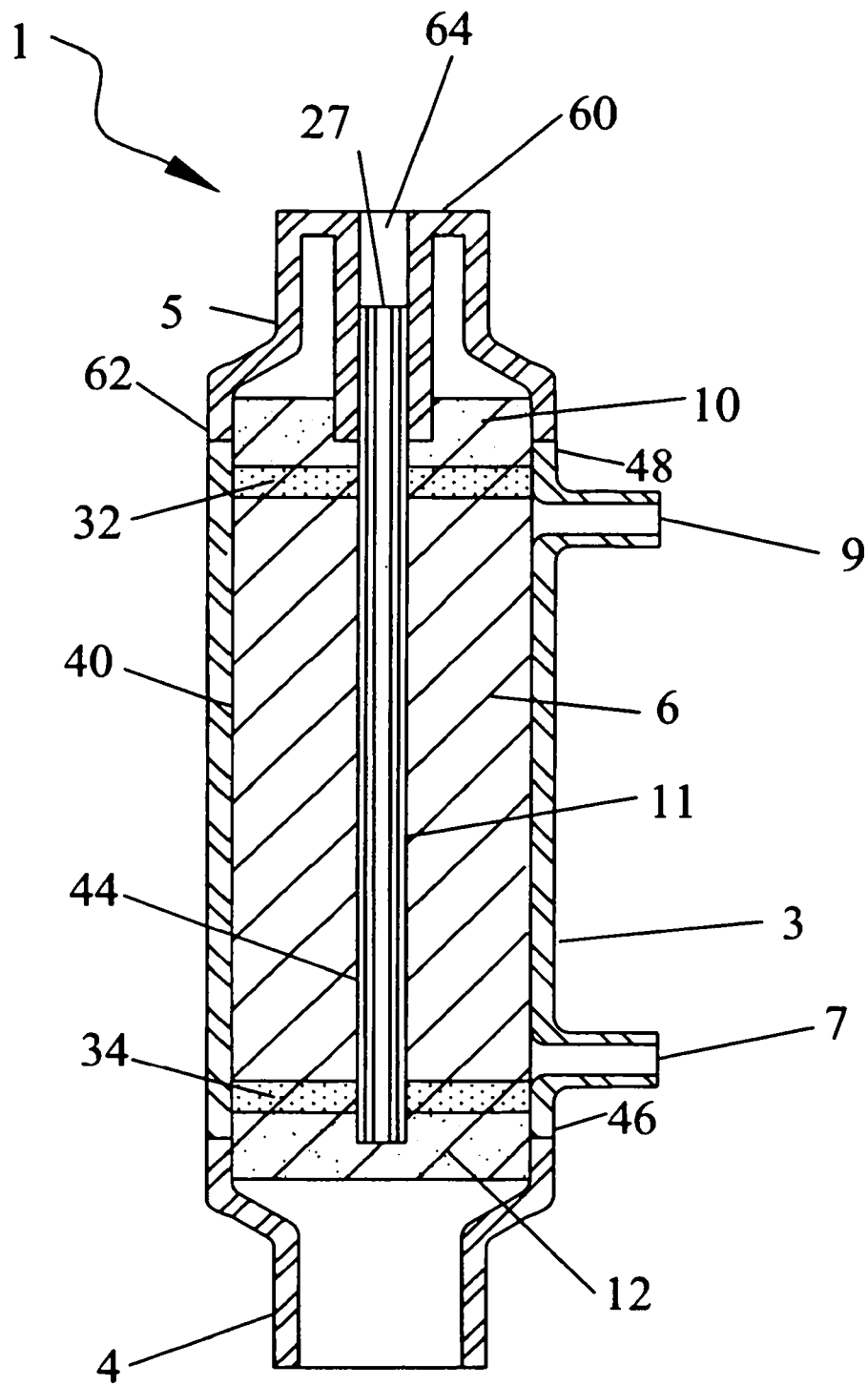


Figura 3

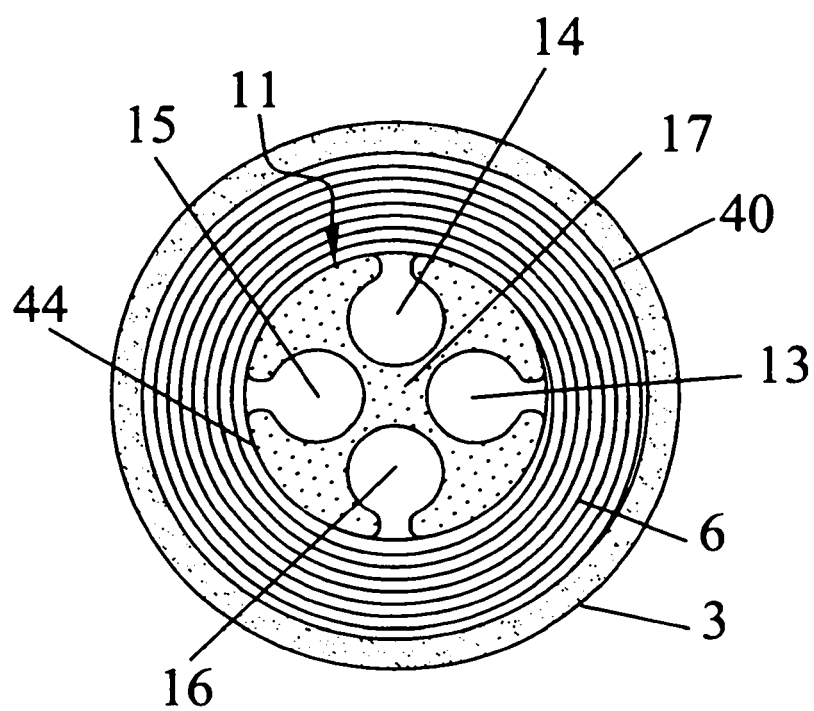


Figura 5

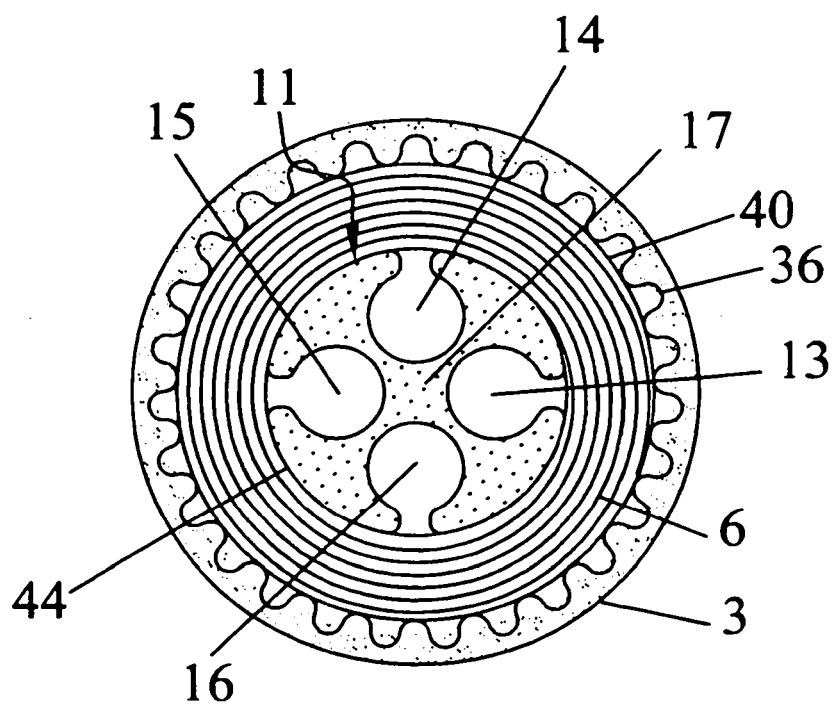
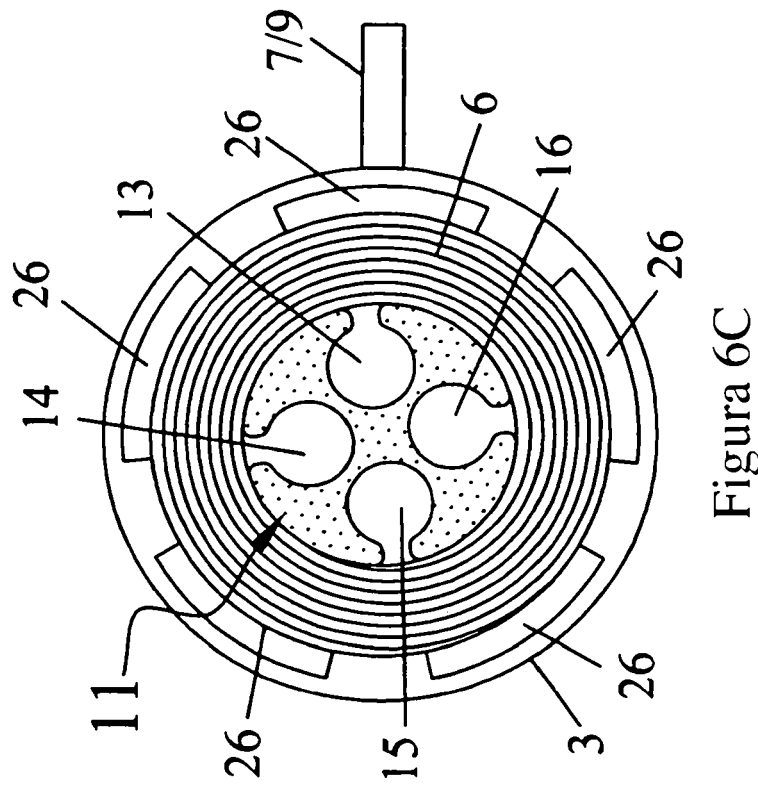
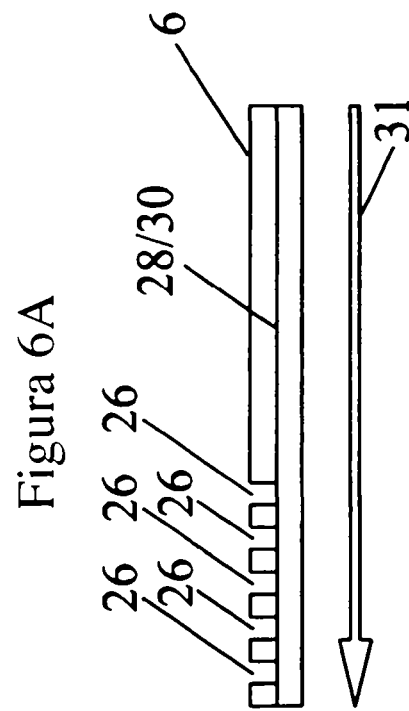
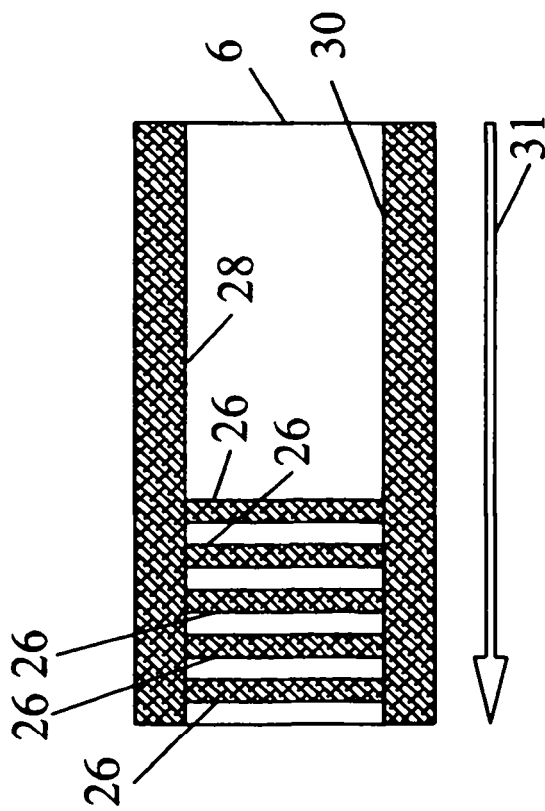


Figura 7



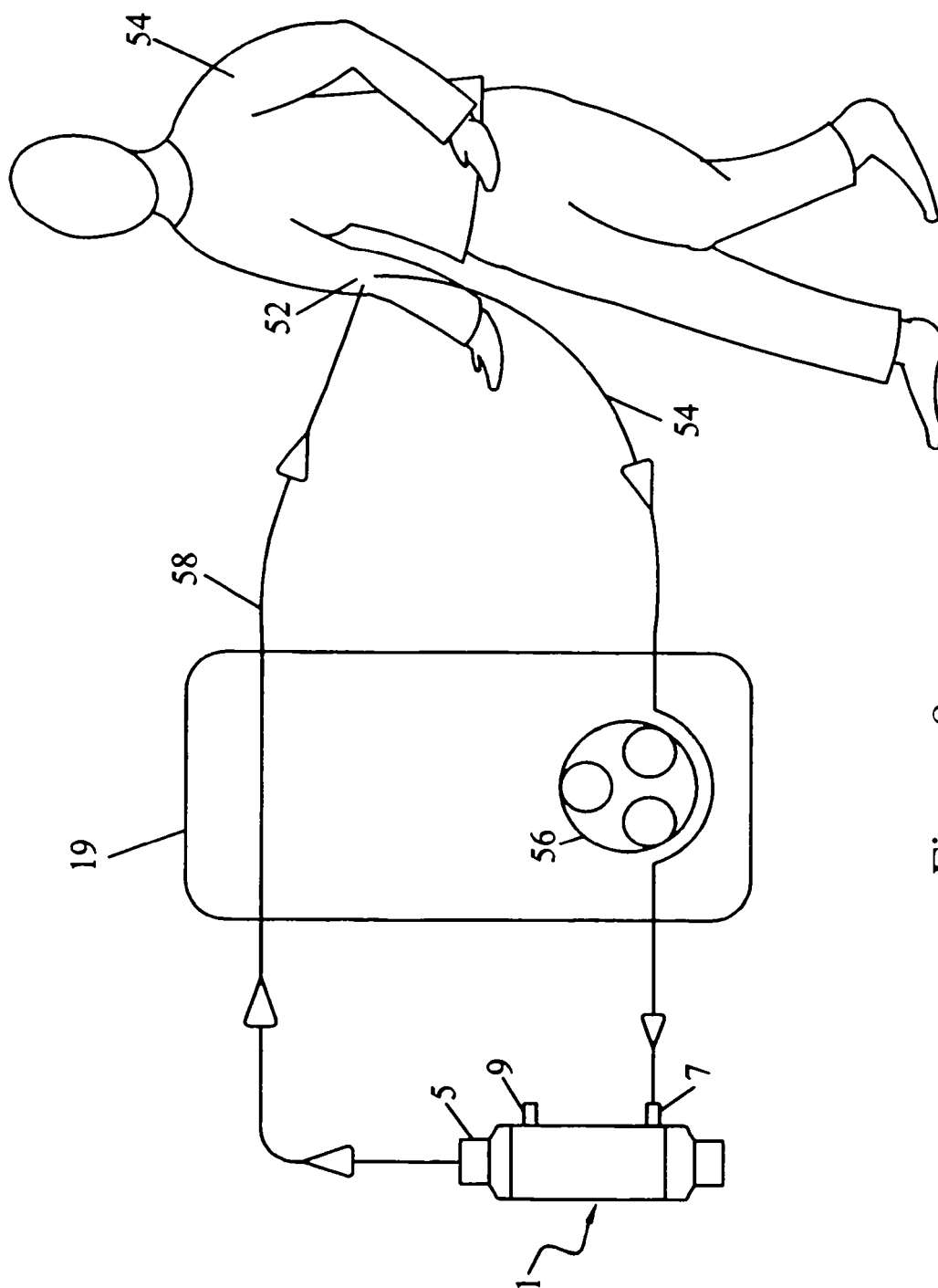
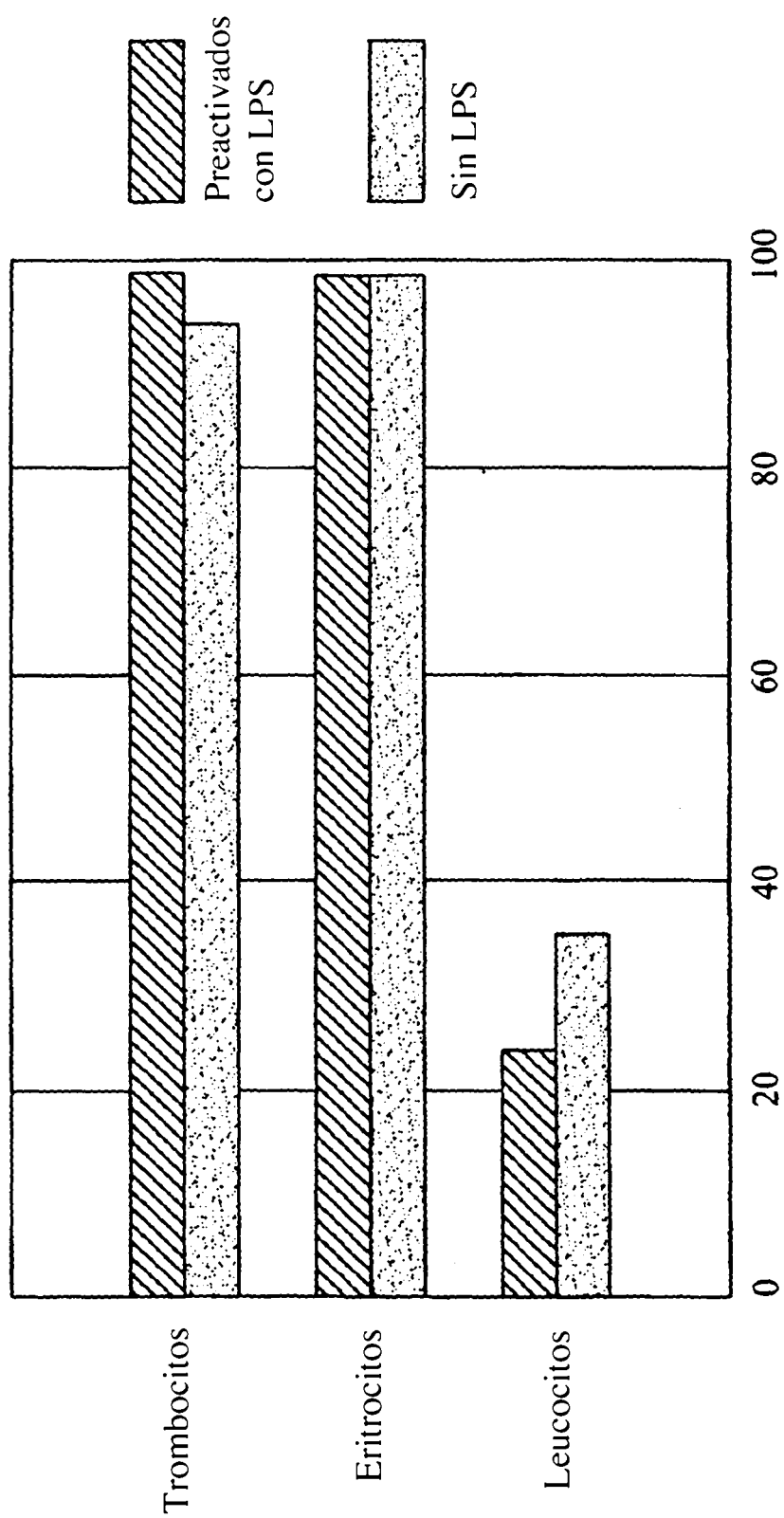


Figura 8



Cuentas de células después del módulo (%)

Figura 9

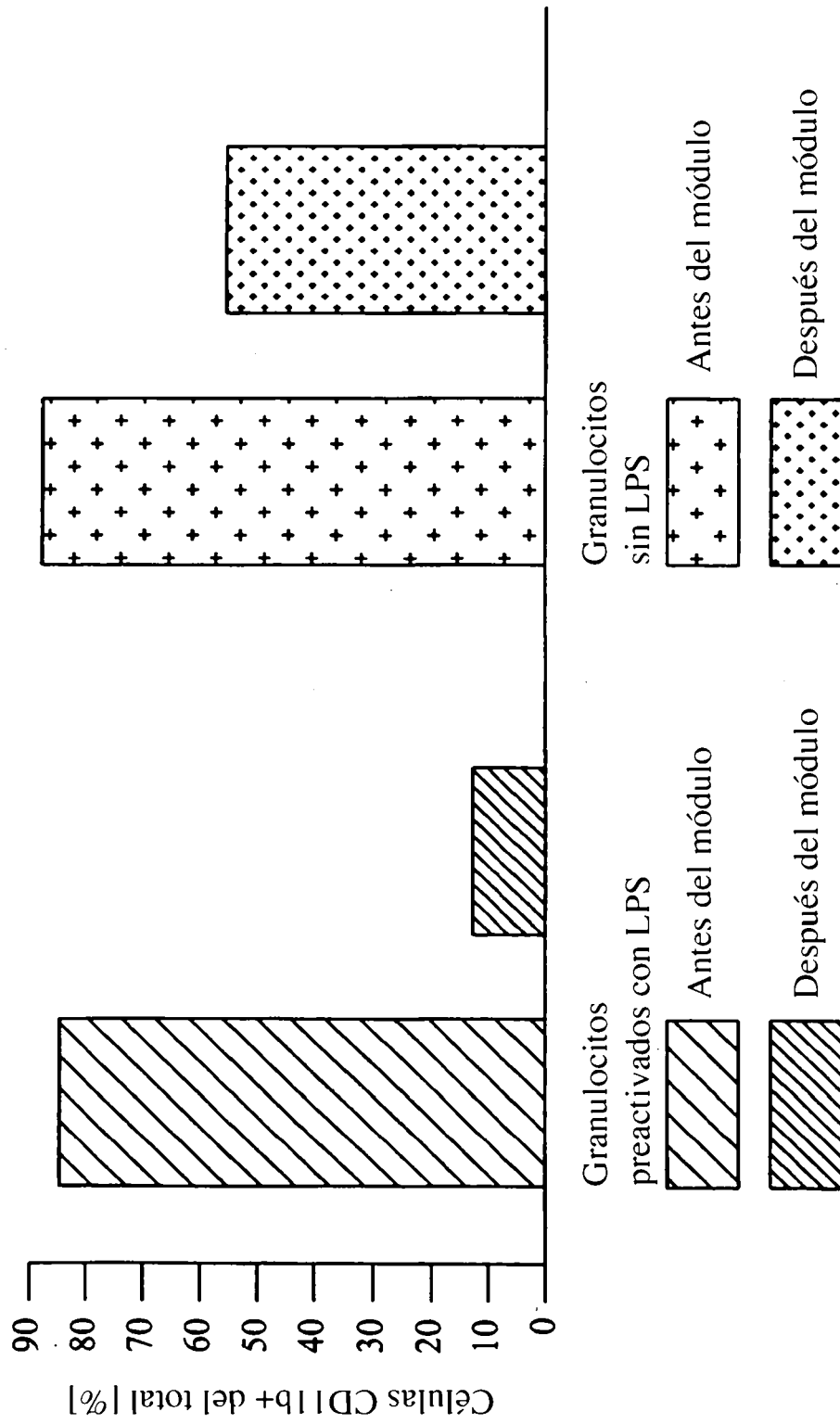
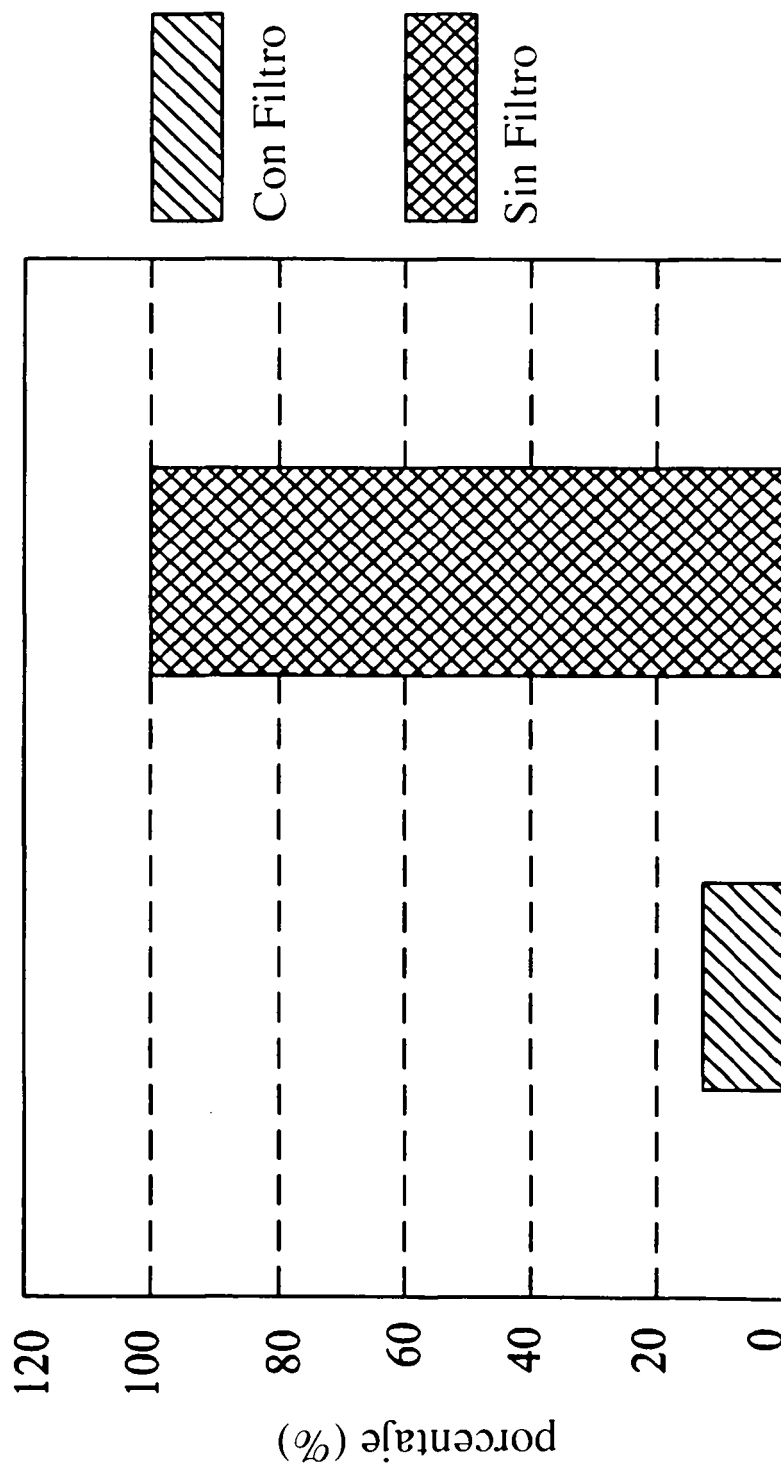


Figura 10



IL1-ra

Figura 11