

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 944 452**

51 Int. Cl.:

A61M 1/00 (2006.01)
A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)
A61M 27/00 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2016** **E 21152980 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2023** **EP 3842080**

54 Título: **Sistemas de acondicionamiento de fluido cerebrospinal**

30 Prioridad:

04.12.2015 US 201562263305 P

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

21.06.2023

73 Titular/es:

MINNETRONIX INC. (100.0%)
1635 Energy Park Drive
St. Paul, MN 55108, US

72 Inventor/es:

HEDSTROM, BLAKE;
LAD, SHIVANAND;
MCCABE, AARON;
MEYERING, EMILY;
MONDRY, JACK;
SAWHNEY, AMI;
SCHEURER, ELIZABETH;
STOLL, MATT y
VASE, ABHI

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 944 452 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

Sistemas de acondicionamiento de fluido cerebrospinal

Antecedentes

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es un líquido generalmente transparente e incoloro que se produce en los ventrículos, específicamente los plexos coroideos, en el cerebro. El plexo coroideo produce aproximadamente 500 mililitros de LCR al día para acomodar el lavado o el reciclaje del LCR para eliminar toxinas y metabolitos, lo que ocurre varias veces al día. Desde el plexo coroideo, el LCR fluye lentamente a través de un canal (canal) hacia la columna vertebral y luego hacia el cuerpo. El LCR se encuentra en el espacio entre la piamadre y la aracnoides, conocido como espacio subaracnoideo. El LCR también se encuentra dentro y alrededor del sistema ventricular en el cerebro, que es continuo con el canal central de la médula espinal. Puede ser deseable eliminar, acondicionar y devolver el LCR para tratar diversas afecciones médicas. La presente divulgación establece modalidades de tratamiento, metodologías y terapias en este contexto.

El documento WO 2010/123558 A1 se refiere a un sistema programable para controlar la circulación extracorpórea y el acondicionamiento del líquido cefalorraquídeo para el tratamiento de enfermedades cerebrales. El sistema incluye un circuito de fluido extracorpóreo con sensores de presión, sensores de análisis de composición, una bomba de circulación, un dispensador de medicamento y una unidad generadora de forma de onda de presión que incluye un depósito de fluido y una bomba. Un controlador sincroniza las funciones automatizadas de detección, análisis y acondicionamiento con el funcionamiento de las bombas para aumentar la precisión de las mediciones y optimizar la eficacia del tratamiento. Se coloca un banco de filtros en el circuito para eliminar los patógenos diana del líquido cefalorraquídeo que pueden contribuir a enfermedades del cerebro. Cuando se activa, la bomba de la unidad generadora de forma de onda de presión extrae líquido cefalorraquídeo del circuito de líquido al depósito y luego lo expulsa al circuito en respuesta a los comandos enviados por el controlador.

Sumario

La invención está definida por las características de la reivindicación independiente 1. Las reivindicaciones dependientes definen realizaciones.

En algunas realizaciones, el rendimiento de los sistemas de tratamiento de LCR puede mejorarse mediante varios tratamientos de LCR, que incluyen calentar el LCR a una temperatura objetivo, enfriar el LCR a una temperatura objetivo, aumentar el caudal de LCR, aplicar un tratamiento con luz al LCR, aplicar un gradiente osmótico para lisar las células, separar las células a través de sus propiedades dieléctricas, aplicar separación en espiral y/o centrifuga, unir aditivos a las partículas diana dentro del LCR, otras técnicas de tratamiento o sus combinaciones.

Breve descripción de los dibujos

- La FIG. 1 ilustra un sistema para tratar líquidos biológicos de acuerdo con algunas realizaciones, con flechas sólidas que indican una dirección de flujo de líquido ejemplar.
- La FIG. 2 ilustra líquido siendo extraído y devuelto a un sitio de tratamiento, de acuerdo con algunas realizaciones.
- La FIG. 3 ilustra líquido siendo extraído y devuelto a un sitio de tratamiento, de acuerdo con algunas realizaciones.
- La FIG. 4 ilustra un diagrama de bloques de un sistema de tratamiento, de acuerdo con algunas realizaciones, con flechas sólidas que indican una trayectoria de flujo de líquido ejemplar y flechas discontinuas que indican una trayectoria de flujo ejemplar para señales o información.
- La FIG. 5 ilustra una porción de filtro de un sistema de tratamiento, de acuerdo con algunas realizaciones.
- La FIG. 6 ilustra un diagrama de flujo para un procedimiento de uso de un sistema de tratamiento para tratar líquidos biológicos.
- La FIG. 7 ilustra sistemas y procedimientos para tratar el LCR por la alteración de la temperatura del LCR y el filtrado del LCR.
- La FIG. 8 ilustra sistemas y procedimientos para tratar el LCR con luz ultravioleta.
- La FIG. 9 ilustra una realización de un sistema de tratamiento que tiene una válvula y una trayectoria de retroalimentación para aumentar el caudal a través de un filtro de acuerdo con algunas realizaciones.
- La FIG. 10 ilustra un sistema de dielectroforesis que usa electrodos para crear un campo eléctrico para dirigir partículas hacia trayectorias particulares.

La FIG. 11 ilustra una trayectoria de canal polinómica.

La FIG. 12 ilustra una trayectoria de canal polinómica.

La FIG. 13 ilustra un sistema de dielectroforesis que tiene electrodos cilíndricos tridimensionales.

La FIG. 14 ilustra un sistema de dielectroforesis que tiene electrodos en forma de estrella tridimensionales.

5 La FIG. 15 ilustra un sistema de dielectroforesis que tiene un diseño de electrodo de semicírculo tridimensional.

La FIG. 16 ilustra sistemas y procedimientos para uso de separación en espiral o centrífuga.

La FIG. 17 ilustra una sección transversal de una trayectoria de un sistema de separación en espiral o centrífuga.

10 Descripción detallada

La invención se refiere en general a un sistema para tratar el líquido cefalorraquídeo de un individuo humano o animal. No se reivindican realizaciones referentes a otros líquidos además del LCR. No se reivindican procedimientos.

Se puede utilizar un filtro, tal como un filtro de flujo tangencial (TFF), para separar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en permeado y retenido. El permeado puede ser devuelto al individuo. En algunas realizaciones, el retenido puede someterse a acondicionamiento adicional. Por ejemplo, se puede filtrar de nuevo, por ejemplo, a través de uno o más filtros de flujo tangencial adicionales u otros procedimientos de filtrado. Durante el funcionamiento del sistema, se pueden modificar varios parámetros, como el caudal y la presión. Ciertos sistemas y procedimientos descritos en la presente memoria pueden combinarse con otros sistemas y procedimientos para acondicionar, eliminar, o procesar de otro modo materiales biológicos, tal como los que se describen en la Patente de los Estados Unidos No 8435.204. En algunas realizaciones, el tratamiento de los fluidos biológicos puede incluir calentar el LCR a una temperatura objetivo, enfriar el LCR a una temperatura objetivo, aplicar tratamiento con luz al LCR, separar las células mediante sus propiedades dieléctricas, aplicar separación en espiral y/o centrífuga, introducir aditivos en el LCR, aplicar combinaciones de estos u otras técnicas

La FIG. 1 ilustra un sistema 100 para el tratamiento de líquidos biológicos de acuerdo con ciertas realizaciones, que incluye un sistema 102 de tratamiento, una entrada 104, una salida 106 de retenido, una salida 108 de permeado, un recipiente 110, un sitio 112 de tratamiento y un tubo 114. Las flechas representan una dirección de ejemplo que el fluido puede tomar a través del sistema.

En ciertas realizaciones, el sistema 102 de tratamiento es un dispositivo o combinación de dispositivos que está configurado para filtrar, concentrar, dializar, separar, o tratar o acondicionar de otro modo el líquido, su contenido o ambos. En algunas realizaciones, el sistema 102 de tratamiento puede tratar al sujeto modificando el fluido. Por ejemplo, el sistema 102 de tratamiento puede tratar una parte de la médula espinal o el cerebro del sujeto enfriando el líquido extraído y devolviendo el líquido enfriado para provocar un enfriamiento local. El sistema 102 de tratamiento puede incluir un sistema de filtración de flujo tangencial (por ejemplo, como se muestra y describe en relación con la FIG. 5) u otro sistema configurado para filtrar líquidos. En algunas realizaciones, el sistema 102 de tratamiento recibe el fluido a través de una entrada 104 y devuelve el fluido a través de una o más salidas. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el sistema 102 de tratamiento recibe el fluido a través de la entrada 104 y separa el fluido en retenido y permeado. El retenido sale del sistema 102 de tratamiento a través de una salida 106 de retenido, y el permeado sale del sistema 102 de tratamiento a través de una salida 108 de permeado.

La entrada 104 puede ser un puerto a través del cual el líquido ingresa al sistema 102 de tratamiento. La salida 106 de retenido puede ser una salida a través de la cual el retenido sale del sistema 102 de tratamiento. La salida 108 de permeado puede ser una salida a través de la cual existe el permeado del sistema 102 de tratamiento.

La entrada 104, la salida 106 de retenido y la salida 108 de permeado pueden ser cualquier tipo de orificios a través de los cuales pueda fluir material o líquido. Estos componentes pueden configurarse para estar en conexión de fluido mediante la tubería 114. Los componentes 104, 106, 108, 114 pueden incluir varios accesorios para facilitar la conexión, incluyendo pero no limitado a accesorios de compresión, accesorios abocardados, accesorios de conexión rápida, accesorios tipo Luer, accesorios roscados y otros componentes configurados para permitir fluidos u otras conexiones entre dos o más componentes. Además de los accesorios, los componentes 104, 106, 108, 114 también pueden incluir varios elementos para facilitar el uso del sistema 100, que incluyen, pero no se limitan a, varias válvulas, reguladores de flujo, adaptadores, convertidores, llaves de paso, reductores y otros elementos.

En ciertas realizaciones, puede haber una o más salidas, tal como una o más salidas 108 de permeado y/o salidas 106 de retenido. Por ejemplo, el sistema 100 ilustrado en la FIG. 1 incluye un sistema de tratamiento 102 que tiene dos salidas de permeado 108. Esta configuración puede facilitar el uso de diferentes sistemas de tratamiento dentro de un sistema 102 de tratamiento. Por ejemplo, el sistema 102 de tratamiento puede incluir múltiples componentes de filtración, cada uno con sus propias salidas individuales.

El recipiente 110 puede ser un contenedor para almacenar líquido. Por ejemplo, el fluido que sale del sistema 102 de tratamiento puede depositarse en el recipiente 110. El fluido depositado en el recipiente 110 puede guardarse para almacenamiento, eliminación de desechos, procesamiento, pruebas u otros usos. El recipiente 110 también puede ser un depósito para el tratamiento posterior, por ejemplo, a través del mismo sistema 102 de tratamiento o un sistema 102 de tratamiento diferente. Este fluido puede o no combinarse con el fluido previamente filtrado.

El sitio 112 de tratamiento puede contener un líquido particular a ser tratado. En algunas realizaciones, el sitio 112 de tratamiento puede ser una entidad o ubicación anatómica dentro de un individuo humano o animal, es decir un espacio que contiene LCR. El sitio 112 de tratamiento puede ser la fuente del fluido, el destino del fluido o ambos. Por ejemplo, el sistema 100 puede eliminar o recibir un volumen de fluido del sitio 112 de tratamiento, realizar el tratamiento y devolver una parte del fluido procesado y/o tratado al sitio 112 de tratamiento.

Los diversos componentes del sistema 100 pueden estar conectados a través de un tubo 114. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, puede haber un tramo del tubo 114 que coloque el sitio 112 de tratamiento en conexión de fluido con la entrada 104. La salida 108 de permeado puede estar en conexión fluida con el sitio 112 de tratamiento a través de una longitud del tubo 114. La salida 106 del retenido puede estar en conexión de fluido con el recipiente 110 a través de una longitud del tubo 114. El tubo 114 puede ser cualquier tipo de sistema para transportar o contener líquido. Aunque las conexiones dentro del sistema 100 se muestran como directas, las conexiones no necesitan serlo. Las diversas partes del sistema 100 se pueden conectar mediante combinaciones de conexiones y varios tubos 114. En ciertas realizaciones, el tubo 114 y otras partes del sistema 100 pueden llenarse con fluido de cebado (por ejemplo, solución salina). Los tramos más largos de tubo 114 pueden comprender correspondientemente una mayor cantidad de fluido de cebado; sin embargo, en algunas realizaciones, cantidades mayores de fluido de cebado pueden dar como resultado una cantidad indeseable de dilución de fluido "natural" o endógeno, tal como LCR. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el tubo 114 puede seleccionarse para minimizar el volumen de fluido de cebado necesario, mientras que el sistema sigue siendo prácticamente útil (por ejemplo, suficiente tubo para permitir que el sistema 100 se use junto a la cama de un sujeto). Dependiendo del sujeto y del sitio 112 de tratamiento, la tolerancia para la eliminación o dilución del fluido puede variar y el sistema 100 puede escalarse en consecuencia. Por ejemplo, los parámetros del sistema 100 se pueden cambiar a escala para adaptarse a sujetos que van desde un ratón hasta un ser humano o mamíferos más grandes.

En algunas realizaciones, el tubo 114 puede tener un puerto 124 configurado para proporcionar acceso al líquido que se desplaza dentro del tubo 114. Como se ilustra en la FIG. 1, hay un puerto 124 entre la salida 108 de permeado y el sitio 112 de tratamiento. Este puerto 124 se puede configurar para la introducción de aditivos, como agentes terapéuticos, fluidos artificiales (como LCR artificial) y/u otros aditivos. El puerto 124 también puede configurarse para la extracción de fluido para pruebas u otros fines. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el fluido que regresa al sitio 112 de tratamiento puede ser retirado y probado para características o parámetros particulares. En ciertas realizaciones, el tubo 114 que une el sitio 112 de tratamiento con la entrada 104 puede incluir un puerto 124. Este puerto 124 también se puede usar para la introducción de aditivos y/o la eliminación de fluido. En algunas realizaciones, en lugar de o además de un puerto 124 ubicado en el tubo 114, también puede haber un puerto 122 ubicado en el propio sistema 102 de tratamiento. Este puerto 122 se puede utilizar para acceder al fluido dentro del sistema 102 de tratamiento en varios puntos durante el tratamiento para diversos fines. Por ejemplo, al igual que el puerto 124, el puerto 122 puede usarse para introducir aditivos en el sistema 100 o eliminar fluido de este. En algunas realizaciones, los puertos 122, 124 se pueden usar para vincular el sistema 100 con otros sistemas.

La FIG. 2 ilustra un sistema y procedimiento para extraer un líquido 202 y devolver líquido al sitio 112 de tratamiento, de acuerdo con algunas realizaciones. La conexión entre el sistema 100 y las estructuras anatómicas (como el lugar de tratamiento 112) puede realizarse de diversas formas. Por ejemplo, si el sitio de tratamiento 112 es una ubicación anatómica dentro de un individuo, como se muestra en la FIG. 2, la conexión con el sitio de tratamiento 112 puede realizarse a través de uno o más catéteres insertados en ubicaciones anatómicas particulares. Por ejemplo, el catéter puede ser un catéter de múltiples lúmenes insertado a través de una única abertura en el sujeto para acceder a la ubicación anatómica o pueden ser dos catéteres insertados en dos ubicaciones anatómicas diferentes pero conectadas. En algunas realizaciones, la conexión se puede realizar mediante un sistema de drenaje ventricular externo. Por ejemplo, la punta de un catéter puede colocarse en un ventrículo lateral del cerebro.

Como un ejemplo específico, algunas de las realizaciones mostradas en la FIG. 2 incluyen una porción de la columna 200 de un individuo, incluidas las vértebras 201, que transporta un líquido 202 (por ejemplo, un líquido que comprende LCR) y un catéter 204 de múltiples lúmenes. El catéter 204 de múltiples lúmenes puede comprender un primer puerto 206 y un segundo puerto 208 que colocan el sitio 112 de tratamiento en conexión de fluido con el tubo 114. Como se ilustra, un primer volumen de fluido 202 entra en el catéter 204 de múltiples lúmenes a través del primer puerto 206 y pasa a través de una parte del tubo 114 (por ejemplo, una parte del tubo 114 que conduce a la entrada 104). Un segundo volumen de fluido 202 entra en el catéter 204 de múltiples lúmenes desde una parte del tubo 114 (por ejemplo, una parte del tubo 114 procedente de la salida 108 de permeado) y sale del catéter 204 de múltiples lúmenes a través del segundo puerto 208.

El catéter 204 también puede incluir, pero no es necesario, puertos para colocar uno o más lúmenes en conexión de fluido con el líquido 144 del sitio 112 de tratamiento. El catéter 204 puede estar configurado generalmente para ser flexible, navegable y atraumático. El catéter 204 puede permitir la detección de temperatura, presión intracraneal y/u

otros parámetros. El tamaño del catéter 204 puede ser aproximadamente mayor o igual a 6 French y aproximadamente de 20 cm a aproximadamente 120 cm para permitir la conexión a un tubo remoto (por ejemplo, el tubo 104), una consola (por ejemplo, la unidad de tratamiento 106) u otras unidades; sin embargo, se pueden utilizar otros tamaños. En algunas realizaciones, el tamaño del catéter puede ser de aproximadamente 5 French. Se pueden usar otros diámetros y longitudes, según se desee.

La FIG. 3 ilustra un sistema y procedimiento para extraer líquido y devolver líquido al sitio 112 de tratamiento, de acuerdo con algunas realizaciones. En este ejemplo particular, el tubo 114 y un catéter 204 de múltiples lúmenes se colocan en conexión de fluido con los ventrículos del cerebro 210 de un sujeto. Esta configuración puede ser similar o descrita como un drenaje ventricular externo.

Aunque las FIGS. 2 y 3 ilustran el acceso al LCR en una porción de la columna 200 y una porción del cerebro 210, respectivamente, las realizaciones desveladas en la presente memoria no deben limitarse a esas regiones o ese líquido y pueden usarse con otras ubicaciones y líquidos. Por ejemplo, se pueden usar uno o más catéteres de un solo lumen para transportar el fluido 202. Como otro ejemplo, la ubicación anatómica puede ser un vaso sanguíneo y el líquido puede ser sangre.

La FIG. 4 ilustra un diagrama de bloques de un sistema 102 de tratamiento de acuerdo con ciertas realizaciones, con flechas sólidas que indican una ruta de flujo de ejemplo para fluidos y materiales y flechas de trazos que indican una ruta de flujo de ejemplo para señales e información. La FIG. 4 ilustra la entrada 104, la salida 106 de retenido, la salida 108 de permeado, una bomba 222, una trampa 223 de aire, un sensor 224, una unidad 226 de tratamiento, una unidad 228 de procesamiento y una interfaz 230. Se pueden seleccionar varios componentes del sistema para que sean componentes en contacto con el fluido o componentes que no entren en contacto con el fluido. El hecho de que un componente entre en contacto con el fluido puede afectar si el componente es desechable y la facilidad con la que el componente puede reutilizarse.

La bomba 222 puede ser cualquier dispositivo para inducir el flujo de líquido a través de una o más porciones del sistema 102 de tratamiento. En ciertas realizaciones, la bomba 222 puede ser una bomba peristáltica, lo que puede reducir la necesidad de esterilización de componentes complejos de la bomba; sin embargo, se pueden utilizar otros tipos de bombas. El funcionamiento de la bomba 222 puede controlarse modificando los parámetros de funcionamiento de la bomba 222. Esto puede permitir cambiar el caudal, la presión y/u otros parámetros de la bomba 222. La bomba 222 también se puede usar para retirar el fluido del sitio 112 de tratamiento.

La trampa 223 de aire se puede utilizar para facilitar el cebado del sistema 102 de tratamiento y se puede utilizar para eliminar las burbujas de aire del sistema 102 para mejorar la precisión del sensor 224. La trampa 223 de aire puede incluir un respiradero de aire hidrófobo.

El sensor 224 puede ser un dispositivo para generar y/o recibir información, que incluye, pero sin limitación, una o más de las características del líquido extraído del sitio 112 de tratamiento, antes, y/o durante la filtración, incluyendo, pero sin limitación, la temperatura; presión; la relación entre el volumen de permeado y el volumen de retenido; el caudal hacia y/o desde el sitio 112 de tratamiento; la cantidad de contaminantes u otros materiales en el líquido; la tasa de retorno del flujo de líquido; la eficiencia del filtro; el estado del filtro (por ejemplo, si los filtros están obstruidos o funcionan de manera ineficiente); y otros parámetros o características. Si bien el sensor 224 se muestra dentro del sistema 102 de tratamiento, uno o más sensores 224 pueden estar ubicados en otra parte del sistema 100 y/o cooperar con otras ubicaciones. El sensor 224 puede convertir los datos en representaciones legibles por ordenador y/o humanos para su procesamiento. Si bien se muestra un solo sensor dentro del sistema, se entenderá que no es necesario que haya solo un solo sensor. Se puede usar cualquier número o disposición de sensores adecuados para tomar una o más lecturas en todo el sistema.

En algunas realizaciones, el sensor 224 puede seleccionarse u optimizarse para uso con caudales de aproximadamente 0 a aproximadamente 1200 mililitros por hora, volúmenes de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 centímetros cúbicos y presiones de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 mmHg. Estos intervalos de medición pueden encontrarse en el sistema, como en el caudal, el volumen y la presión de LCR o un fluido de intercambio de calor. En algunas realizaciones, el sensor de flujo puede ser preciso dentro de un intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 2400 mililitros por hora, el sensor de presión puede tener un intervalo operativo efectivo de entre aproximadamente -50 mmHg y aproximadamente 300 mmHg. En algunas realizaciones, el sensor 224 puede tener un tiempo de respuesta de aproximadamente 20 ms. En algunas realizaciones, el sensor 224 puede ser un sensor de temperatura configurado para tener una precisión de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 70°C . Los sensores adecuados pueden incluir sensores de flujo proporcionados por SENSIRION de Suiza, sensores de presión de UTAH MEDICAL de Midvale, Utah, y sensores de temperatura de SCILOG de Madison, Wisconsin.

La unidad 226 de tratamiento puede estar configurada para tratar líquido y puede ser uno o más componentes del sistema 102 de tratamiento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la unidad de tratamiento puede ser un dispositivo para separar una primera porción de materiales y/o fluido de una segunda porción de materiales y/o fluido. El diseño y tipo de la unidad 226 de tratamiento pueden variar dependiendo del tipo de fluido y los resultados del tratamiento deseados. En la invención reivindicada, la unidad de tratamiento 226 incluye un filtro de flujo tangencial configurado

para separar el líquido en permeado y retenido (véase, por ejemplo, la FIG. 5), con el retenido fluyendo hacia la salida de retenido 106 y el permeado fluyendo hacia la salida de permeado 108. Por ejemplo, se pueden usar varias combinaciones de filtros para lograr diferentes tipos de filtración. Por ejemplo, los filtros pueden incluir filtros de varios tamaños de poros y diferentes atributos. Por ejemplo, los esquemas de filtración pueden incluir ultrafiltración, microfiltración, macrofiltración y filtros de otros tamaños que tienen varias porosidades. Las combinaciones de filtros pueden incluir filtración sin salida, filtros de cono, filtración en profundidad, filtración de flujo tangencial, filtración por afinidad, filtración centrífuga, filtración al vacío, otras configuraciones y/o combinaciones de estas. Pueden usarse múltiples sistemas de tratamiento para volver a filtrar continuamente el retenido para producir un mayor volumen de permeado que puede devolverse al sitio 112 de tratamiento. En una realización, el filtro puede configurarse para filtrar citocinas. Véase la patente de los Estados Unidos No. 8.435.204. Ejemplos de citocinas y otras proteínas que pueden filtrarse pueden incluir, pero deben limitarse a, EGF, Eotaxina, E-selectina, ligando fas, FGF2, Flt3 lig, fractalcina, G-LCR, GM-LCR, GRO, ICAM, IFNa2, IFNg, IL10, IL12p40, IL12p70, IL13, IL15, IL17, IL1a, IL1b, IL1ra, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, integrinas, IP10, L-selectina, MCP1, MCP3, MDC, MIP1a, MIP1b, PDGF-AA, PDGF-AAAB, P-selectina, RANTES, sCD40L, sIL2R, TGFa, TNF, TNFb, VCAM, VEGF y otros. En algunas realizaciones, el filtro puede configurarse para capturar y absorber citocinas en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 kDa donde residen la mayoría de las citocinas.

En algunas realizaciones, la unidad 226 de tratamiento puede incluir múltiples componentes de tratamiento diferentes, que incluyen, pero sin limitación, filtros, componentes configurados para aumentar el rendimiento de los filtros, unidades configuradas para aumentar el caudal del líquido dentro del sistema 102 de tratamiento, unidades configuradas para calentar el líquido, unidades configuradas para enfriar el líquido, unidades configuradas para aplicar tratamiento con luz al líquido, unidades configuradas para separar componentes del líquido en base a sus propiedades dieléctricas, unidades configuradas para aplicar separación en espiral, unidades configuradas para aplicar separación centrífuga, unidades configuradas para introducir aditivos al líquido, unidades configuradas para apuntar a componentes particulares del líquido, otros componentes y/o sus combinaciones. Algunas realizaciones pueden configurarse para hacer vibrar mecánicamente los filtros con el fin de reducir la obstrucción del filtro, mejorar el flujo y mejorar la fiabilidad. Algunas realizaciones pueden incluir una trampa de aire en línea. La inclusión de una trampa de aire puede aumentar el rendimiento, por ejemplo, eliminando las burbujas de aire que de otro modo podrían ser perjudiciales para el sistema al causar lecturas erróneas del sensor y esclusas de aire en los filtros.

La unidad 228 de procesamiento puede ser un dispositivo configurado para controlar la operación del sistema 102 de tratamiento, por ejemplo enviando señales a la bomba 222, el sensor 224 y/o la unidad 226 de tratamiento. En algunas realizaciones, las señales se envían en respuesta a la recepción de entrada desde la interfaz 210. En determinadas formas de realización, la unidad 228 de procesamiento puede procesar información, como los datos recibidos del sensor 224 y/o la interfaz 210 y tomar decisiones en base a la información. En determinadas realizaciones, la unidad 228 de procesamiento puede tomar decisiones por sí misma en base a la información. Por ejemplo, la unidad 228 de procesamiento puede incluir un procesador y una memoria para ejecutar instrucciones configuradas para recibir entradas, tomar decisiones y proporcionar salidas.

La interfaz 230 puede ser un dispositivo o sistema de dispositivos configurados para recibir entradas y/o proporcionar salidas. En determinadas formas de realización, la interfaz 230 es un teclado, panel táctil, dispositivo de monitorización del sujeto y/u otro dispositivo configurado para recibir entrada. Por ejemplo, un profesional sanitario puede utilizar la interfaz 230 para iniciar o detener el sistema 100 y para modificar los parámetros del sistema, como la duración absoluta del procedimiento, la velocidad de la bomba y otros parámetros. La interfaz 230 también puede incluir una pantalla, altavoz u otro dispositivo para enviar señales detectables por el usuario. En algunas realizaciones, la interfaz 230 puede comprender una interfaz de red configurada para enviar comunicaciones a otros dispositivos. Por ejemplo, la interfaz 230 puede permitir que el sistema 102 de tratamiento se comuniquen con otros sistemas de tratamiento, dispositivos de control de flujo, un servidor y/u otros dispositivos.

La FIG. 5 ilustra un segmento de la unidad 226 de tratamiento de acuerdo con algunas realizaciones, que incluye una primera sección 256, una membrana 258 y una segunda sección 260, con flechas que indican la dirección del flujo. Como se muestra en la FIG. 5, la unidad 226 de tratamiento está configurada para incluir un filtro de flujo tangencial. En esta configuración, el fluido 202 puede entrar en esta parte de la unidad de tratamiento 206 y pasar a través de la primera sección 256. Mientras el fluido 262 viaja a través de la primera sección 256, el fluido 262 puede encontrarse con la membrana 258. Una presión, el caudal u otra condición ambiental particular dentro de la primera sección 256 y/o la segunda sección 260 pueden extraer o alentar de otro modo el contacto del fluido con la membrana 258. La condición ambiental puede ser creada, por ejemplo, por la forma, tamaño o configuración de la unidad 226 de tratamiento. El ambiente también puede ser creado como resultado de la bomba 222 u otra característica del sistema 102 de tratamiento o sistema 100. Como resultado, ciertos componentes del fluido 262 (por ejemplo, los componentes 252) pueden pasar a través de una abertura de la membrana 258 a la segunda sección 260. Sin embargo, algunos otros componentes (por ejemplo, los contaminantes 254) pueden tener un tamaño inadecuado (por ejemplo, algunos otros componentes son demasiado grandes) para pasar a través de la membrana 258 y, en cambio, permanecer dentro de la primera sección 256. El fluido 262 que pasa a través de la membrana 258 hacia la segunda sección 260 puede describirse como permeado y puede pasar a través de la salida 108 de permeado.

Como un ejemplo específico, el líquido LCR 262 puede ser LCR con componentes 252 deseables particulares. El LCR también puede contener contaminantes 254, como células sanguíneas, fragmentos de células sanguíneas,

componentes de hemólisis, neutrófilos, eosinófilos, células inflamatorias, proteínas, proteínas mal plegadas, citocinas, bacterias, hongos, virus, moléculas pequeñas y grandes, oligómeros (tales como oligómeros A β , oligómeros tau, oligómeros α -sinucleína y oligómeros Huntingtin), anticuerpos (tales como anticuerpos antimielina), enzimas, enzimas mutadas (tales como mutaciones en SOD1) y/u otras sustancias. Los contaminantes 254 pueden incluir, pero no es necesario, materiales o materias que están presentes en el LCR normalmente (por ejemplo, una citoquina que está presente en el LCR normalmente pero que está presente en una cantidad elevada o indeseable). Uno o más de los contaminantes 254 pueden estar asociados o sospecharse que están asociados con una o más enfermedades o afecciones. Por ejemplo, los contaminantes 254 pueden estar asociados con una o más de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica, por ejemplo, como se describe en la solicitud de Estados Unidos número 13/801,215. La unidad 226 de tratamiento puede usarse para separar los contaminantes 254 del fluido y/o componentes deseables 252 del LCR. Por ejemplo, una membrana 258 puede dimensionarse o configurarse de otro modo para permitir que el LCR fluya a través de la membrana 258 mientras evita sustancialmente que los contaminantes 254 pasen a través de la membrana 258.

La FIG. 6 ilustra un procedimiento 400 para uso de un sistema de tratamiento para tratar líquidos biológicos, que incluye las etapas de iniciar el procedimiento 402, extraer un volumen de líquido 404, tratar el volumen de líquido 406, medir las características 408, devolver un volumen de líquido 410, determinar 412, actualizar los parámetros, 414 y finalizar el procedimiento 416. El procedimiento puede utilizarse con el sistema 100. Si bien el procedimiento se describirá con referencia al sistema 100, una persona experta en la técnica podrá modificar las etapas que se utilizarán con otros sistemas, incluidos los sistemas que tienen múltiples sistemas de tratamiento. Nuevamente, la invención reivindicada siempre está limitada al LCR como líquido a ser tratado.

Si bien se describe que el procedimiento se realiza con un volumen particular de líquido, el sistema puede operar con un flujo continuo de líquido. Es decir, el sistema 100 no necesita extraer necesariamente un volumen de fluido, esperar a que el volumen sea procesado y devuelto, y luego retirar otro volumen de fluido. El procedimiento puede seguir un proceso continuo. De manera similar, mientras que la FIG. 6 parece ilustrar una serie de etapas consecutivas, las etapas del procedimiento descrito pueden ocurrir al mismo tiempo. Por ejemplo, el sistema 100 puede realizar de manera concurrente algunas o todas las etapas ilustradas en la FIG. 6. Por ejemplo, el sistema 100 puede retirar y devolver fluido simultáneamente.

El procedimiento 400 puede comenzar en el inicio 402. Esta etapa 402 puede incluir la activación de uno o más componentes del sistema 100. Esta etapa 402 también puede incluir o seguir varias etapas de preparación. Tales etapas pueden incluir instalar componentes de tratamiento, seleccionar y preparar el sitio 112 de tratamiento, instalar el tubo 114, calibrar componentes, cebar componentes del sistema 100 y otras etapas.

La etapa de instalación de los componentes del tratamiento puede incluir la selección de componentes de tratamiento particulares con base en los resultados deseados, el sitio 112 de tratamiento particular, el líquido, u otras consideraciones. Por ejemplo, si el procedimiento 400 se usa en un sujeto que sufre de vasoespasmio cerebral, el objetivo del procedimiento puede ser filtrar los productos de degradación de la sangre del LCR del sujeto. Esto convertiría el sitio 112 de tratamiento en un lumen que transporta el líquido cefalorraquídeo (LCR). Como tal, se seleccionarían componentes de tratamiento particulares para filtrar los componentes sanguíneos del LCR. Por ejemplo, se puede usar una membrana 258 con aberturas dimensionadas para prevenir sustancialmente el flujo de componentes sanguíneos, aunque lo suficientemente grande para permitir sustancialmente la entrada de LCR como permeado.

Como otro ejemplo, si el procedimiento 400 se utiliza en un individuo que padece o se sospecha que padece meningitis criptocócica, el objetivo del procedimiento puede ser eliminar o inactivar los hongos *Cryptococcus neoformans* que pueden estar dentro del LCR del individuo. El sitio 112 de tratamiento puede ser entonces un lumen que lleva LCR y los componentes del tratamiento pueden seleccionarse para calentar el LCR para inactivar los hongos y luego filtrar los hongos del LCR.

La etapa de seleccionar y preparar el sitio 112 de tratamiento puede incluir seleccionar un sitio 112 de tratamiento particular. Por ejemplo, un profesional sanitario puede seleccionar un individuo que puede beneficiarse de que se realice un tratamiento en un fluido corporal e identificar un depósito que contenga el fluido. Esto puede incluir, como se describió anteriormente, un sujeto que sufre de un vasoespasmio cerebral. La preparación del sitio 112 de tratamiento puede incluir identificar una ubicación anatómica para un procedimiento para acceder al sitio 112 de tratamiento (por ejemplo, en una porción espinal 200, como se muestra en la FIG. 2), esterilizar la ubicación, o preparar de otro modo el sitio de tratamiento 112 para el procedimiento. La selección y preparación del sitio 112 de tratamiento se puede realizar de acuerdo con los sistemas y procedimientos descritos en esta solicitud o por otros medios. Por ejemplo, la selección y preparación del sitio 112 de tratamiento se puede realizar de acuerdo con los diversos sistemas y procedimientos descritos en la solicitud de patente de los Estados Unidos número 14/743,652.

La instalación de la tubería 114 puede incluir la conexión de varios componentes del sistema 100. Por ejemplo, la salida 106 de retenido puede conectarse al regulador 118 de flujo. Esta etapa también puede incluir la instalación de la tubería 114 para extraer el fluido y devolver el fluido al sitio 112 de tratamiento. Esta etapa puede incluir insertar un catéter de múltiples lúmenes en una ubicación anatómica para colocar el sitio 112 de tratamiento en conexión de fluido con el sistema 100 para permitir que el fluido sea aspirado por la entrada 104 y devuelto al sitio 112 de tratamiento.

La calibración de componentes puede incluir establecer parámetros de inicio para el uso del sistema 100. Esta etapa puede incluir establecer un caudal inicial, una presión y otros parámetros iniciales o configuraciones del sistema. Los parámetros iniciales se toman en base a las medidas clínicas observadas o pronosticadas, que incluyen, pero no se limitan a, una cantidad estimada de líquido en el sitio 112 de tratamiento, la salud del sujeto, la proporción prevista de retenido como permeado y otros factores.

El cebado del sistema 100 puede incluir añadir una solución de cebado a uno o más de los componentes del sistema 100. Dependiendo de la configuración del sistema 100, el cebado puede ser necesario para que uno o más componentes funcionen eficazmente. Dependiendo del sitio 112 de tratamiento, el fluido y el sujeto, puede ser necesario cebar para asegurar la comodidad o la buena salud. En ciertas aplicaciones, el sistema 100 puede cebarse para permitir el retorno de un volumen de fluido mientras se extrae simultáneamente un volumen de fluido. Esto puede ser especialmente útil para aplicaciones en las que el sitio 112 de tratamiento tiene un volumen relativamente pequeño de fluido (por ejemplo, durante la filtración de LCR) o es sensible de otro modo a cambios relativos de volumen. Según el tipo de filtración que se utilice, la duración del procedimiento y otros factores, se puede agregar líquido de cebado durante el procedimiento de filtración para compensar la pérdida de líquido durante el procedimiento.

En la etapa 404, se extrae un volumen de líquido del sitio 112 de tratamiento. En determinadas circunstancias, el fluido se puede extraer usando una bomba o dispositivo ubicado dentro del sistema 100. Por ejemplo, la bomba puede ser un componente de uno o más de los reguladores 118 de flujo; el sistema 102 de tratamiento (tal como la bomba 222); y/o el combinador 116. La bomba puede usarse para extraer un volumen de fluido del sitio 112 de tratamiento.

La tasa a la que se extrae el líquido del sitio 112 de tratamiento puede estar entre aproximadamente 0,01 ml/min y aproximadamente 100 ml/min, entre aproximadamente 0,04 ml/min y aproximadamente 30 ml/min, entre aproximadamente 0,1 ml/min y aproximadamente 10 ml/min, o en otros intervalos. Sin embargo, la cantidad retirada puede ser mayor o menor dependiendo de la aplicación. La cantidad puede variar dependiendo de varios factores que incluyen pero no se limitan al tipo de fluido que se extrae, la viscosidad del fluido, la cantidad de fluido en el sitio 112 de tratamiento y otros factores. La viscosidad del fluido puede variar con el tiempo y dependiendo del tema en particular. Por ejemplo, la viscosidad del LCR puede ser diferente en un sujeto con meningitis que en un sujeto con LCR típico. Una vez que se extrae el fluido del sitio 112 de tratamiento, el fluido puede pasar a través del tubo 114 y al sistema 102 de tratamiento a través de la entrada 104.

En la etapa 406, se trata el volumen de líquido. Esto puede incluir las etapas de hacer pasar el fluido a través de la unidad 226 de tratamiento del sistema 102 de tratamiento. Mientras el fluido pasa a través de la unidad 226 de tratamiento, puede pasar a través de múltiples componentes diferentes para tratar el fluido. Por ejemplo, el fluido puede tratarse térmicamente usando una unidad de calentamiento y luego filtrarse usando una unidad de filtración. Como otro ejemplo, el fluido puede pasar a través de varios componentes de filtración que incluyen pero no se limitan a filtración de flujo tangencial, microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración, filtros sin salida, filtros de profundidad y otros dispositivos o mecanismos de filtración.

El proceso de tratamiento puede resultar en la separación del líquido en un flujo de retenido y un flujo de permeado. El flujo de permeado puede salir del sistema 102 de tratamiento a través de una salida 108 de permeado y el retenido puede salir del sistema 102 de tratamiento a través de una salida 106 de retenido. Dependiendo de la configuración de los filtros y de los objetivos del procedimiento 400, en algunas implementaciones, el permeado puede ser el fluido que se devolverá al sitio 112 de tratamiento. En otras implementaciones, el retenido puede regresar al sitio 112 de tratamiento. El retenido puede ser un fluido que contiene contaminantes o está en una condición indeseable para regresar al sitio 112 de tratamiento.

El retenido puede tratarse sucesiva o progresivamente, tal como tratándose nuevamente a través de otro proceso de tratamiento o tratándose nuevamente a través del mismo sistema 102 de tratamiento al ser redirigido a través de este. Por ejemplo, el retenido puede pasar a través de un regulador de flujo y al sistema 102 de tratamiento para una filtración adicional. El permeado puede fluir desde la salida 108 de permeado a un combinador para regresar al sitio 112 de tratamiento. El segundo retenido se puede tratar más. Una vez que el fluido se trata suficientemente, el retenido o los contaminantes restantes pueden pasar a través de un regulador de flujo y dentro de un recipiente 110 para su análisis, eliminación, almacenamiento u otro uso, o, alternativamente, o además, el retenido restante puede someterse a un procesamiento, tratamiento y/o filtración adicionales (cualquier número de veces), donde el fluido tratado adicional se dirige, por ejemplo, al sitio 112 de tratamiento, ya sea directamente o en combinación con otros fluidos.

En la etapa 408, se pueden medir las características del líquido y/o del sistema. Las características de medición pueden incluir muestreo intermitente o continuo y/o monitorización de características o parámetros de interés. Aunque se muestra que esta etapa 408 tiene lugar después del tratamiento del fluido 406, la etapa 408 puede tener lugar en cualquier punto durante el proceso 400 en el que se pueden recopilar datos útiles.

Las características de medición pueden incluir medir las características del líquido extraído del sitio 112 de tratamiento antes, durante o después del tratamiento. Las características medidas pueden incluir la presencia o cantidad de contaminantes, proteínas, compuestos, marcadores y otros componentes fluidos presentes en particular. Como otro ejemplo, la relación entre el volumen de permeado y el volumen de retenido, el caudal de fluido desde el sitio 112 de tratamiento, la temperatura del fluido, también se pueden medir la opacidad o translucidez o transparencia del fluido,

un caudal absoluto de retenido y la tasa de caudal de fluido al sitio 112 de tratamiento. También se pueden medir las características de rendimiento del sistema 100. Por ejemplo, la eficiencia de la unidad 226 de tratamiento, el estado de la unidad 226 de tratamiento (por ejemplo, a través de la interfaz 210) y otros marcadores del rendimiento del sistema 100.

- 5 Los datos utilizados por el sistema no deben limitarse a datos medidos directa o realmente. Los datos pueden inferirse de los datos realmente medidos. Por ejemplo, el caudal de retenido se puede determinar usando una diferencia entre un caudal de bombeo y una tasa de permeado. Este procedimiento permitiría al sistema medir un valor que puede ser inconmensurable, difícil de medir o inexacto debido, por ejemplo, a un cambio de viscosidad.

- 10 Las características medidas pueden incluir información sobre un individuo o aportes de un proveedor de atención médica. Por ejemplo, el sistema 100 puede monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el estrés y otra información del sujeto. Además de las características cuantitativas, también se pueden realizar mediciones cualitativas. Por ejemplo, se pueden medir la incomodidad del sujeto y otras cualidades. Estos y otros datos pueden medirse mediante el sensor 224 y/o introducirse en el sistema mediante un dispositivo de entrada (por ejemplo, teclado, pantalla táctil, dispositivo de monitorización del sujeto y otros dispositivos para recibir la entrada) acoplado operativamente al sistema 100.

- 15 En la etapa 410, se devuelve un volumen de líquido al sitio 112 de tratamiento. En ciertos ejemplos, el líquido se devuelve al sitio 112 de tratamiento tan pronto como se ha completado el tratamiento del líquido. El caudal del líquido puede ser controlado. Por ejemplo, se puede tamponar un volumen de fluido en el combinador 116 o en otra área del sistema 100 durante un tiempo antes de ser devuelto al sitio 112 de tratamiento. El tampón se puede utilizar para suavizar la tasa de retorno del fluido, para dejar tiempo para que el fluido alcance una temperatura particular, para permitir que un aditivo particular se mezcle dentro del fluido y por otras razones.

- 20 En determinadas realizaciones, la tasa y/o presión a la que se devuelve el líquido al sitio 112 de tratamiento se controla de modo que el líquido se devuelva a una tasa, o de tal manera que se mantenga la homeostasis dentro del sitio 112 de tratamiento. Esto puede lograrse devolviendo el líquido a la misma tasa a la que actualmente se extrae el líquido del sistema. El líquido puede devolverse sustancialmente al mismo caudal al que se retiró. El volumen de fluido extraído del sistema y devuelto al sistema puede no ser igual. Este puede ser el caso cuando se elimina una cantidad significativa de contaminantes de un sitio de tratamiento. La diferencia se puede compensar mediante la adición de un líquido secundario o mediante la producción natural del cuerpo.

- 25 Un volumen particular de líquido adicional se puede devolver al sitio 112 de tratamiento. El fluido adicional puede ser fluido que no fue extraído del sitio 112 de tratamiento, previamente extraído del sitio 112 de tratamiento, extraído de un sitio de tratamiento diferente, creado sintéticamente, creado naturalmente dentro del cuerpo del sujeto, o es diferente del volumen extraído del sitio 112 de tratamiento en la etapa 404. El retorno de fluido adicional puede usarse para, por ejemplo, compensar el volumen de fluido que se filtró, especialmente en circunstancias en las que el sitio 112 de tratamiento comprendía sólo una pequeña cantidad de fluido al inicio 402.

- 30 Se pueden añadir uno o más agentes terapéuticos al líquido antes de su regreso al sitio 112 de tratamiento. El fluido se puede tratar o mezclar con un agente farmacológico particular. Por ejemplo, cuando el fluido es LCR, el agente puede configurarse para evitar la barrera hematoencefálica. Los agentes pueden incluir, entre otros, antibióticos, factor de crecimiento nervioso, agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos, agentes diseñados para administrarse mediante medios intratecales, agentes diseñados para afectar una afección particular (por ejemplo, meningitis, enfermedad de Alzheimer, depresión, dolor crónico y otras afecciones) y otros agentes.

- 35 Como ejemplo específico, el sitio 112 de tratamiento puede ser un espacio que contiene LCR de un sujeto, tal como el espacio subaracnoideo u otro espacio que se sabe o se cree que contiene LCR. El espacio puede tener solo un total de aproximadamente 125 ml de LCR, y si el nivel cae por debajo de cierto umbral (por ejemplo, aproximadamente 85 ml), el sujeto puede sufrir efectos secundarios indeseables. Si una gran cantidad particular del LCR existente comprende compuestos indeseables, el volumen de permeado puede ser lo suficientemente pequeño como para hacer que los niveles de líquido en el sitio 112 de tratamiento caigan por debajo del umbral. En consecuencia, el sistema 100 puede devolver un volumen de líquido adicional (por ejemplo, LCR artificial u otro fluido adecuado) para ajustar la diferencia entre la cantidad de LCR extraído que se devuelve y la cantidad necesaria que se debe devolver para mantener el volumen del sitio 112 de tratamiento por encima de la cantidad umbral.

- 40 La extracción y el retorno del líquido pueden producirse de forma pulsada. Por ejemplo, el sistema 100 puede extraer un volumen particular y luego dejar de extraer fluido adicional. El volumen extraído se trata y tampona (por ejemplo, en un combinador). Una cantidad del fluido tratado del tampón puede devolverse al sitio 112 de tratamiento aproximadamente a la misma tasa y/o para aproximadamente el mismo volumen total que el siguiente volumen que se extrae del sitio 112 de tratamiento. Este proceso puede permitir que el sistema mantenga los niveles de volumen del sitio 112 de tratamiento relativamente consistentes y puede ser útil en circunstancias en las que el tiempo de procesamiento (por ejemplo, el tiempo entre la extracción del fluido y el retorno al sitio 112 de tratamiento) es largo.

En la etapa 412, se realiza una determinación. La determinación puede realizarla, por ejemplo, un profesional sanitario, un sistema de procesador o una combinación de estos. Por ejemplo, el profesional sanitario puede analizar las

características medidas y llegar a una conclusión. Como otro ejemplo, la unidad 208 de procesamiento puede analizar las características medidas usando un algoritmo o mediante otros mecanismos. La determinación puede tomarse en base a los parámetros medidos, un temporizador, un programa u otros mecanismos. La determinación puede usarse para cambiar los parámetros del sistema 100, puede cambiar con el tiempo y puede abordar características medidas particulares.

Por ejemplo, se puede hacer una determinación con respecto al caudal al que se extrae el fluido y/o se devuelve al sitio 112 de tratamiento. Por ejemplo, puede ser deseable mantener sustancialmente el mismo caudal de extracción y tasa de retorno del fluido. Específicamente, si se extrae más fluido del sitio 112 de tratamiento del que se devuelve, entonces el volumen de fluido en el sitio 112 de tratamiento puede estar disminuyendo en general. Esto puede ser indeseable porque para ciertos fluidos y ciertos sitios 112 de tratamiento, si el volumen del sitio 112 de tratamiento pasa un umbral particular, pueden ocurrir efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, cuando el líquido que se extrae es LCR, el caudal puede ser tal que el volumen de LCR extraído de un sujeto humano no exceda entre aproximadamente 5 ml y aproximadamente 20 ml en el transcurso de una hora. Es decir, el volumen de líquido no disminuye más de aproximadamente 5 ml a aproximadamente 20 ml de su volumen inicial original en un período de tiempo de una hora. Puede ser deseable mantener un caudal absoluto de retenido dentro de un cierto intervalo de caudales de retenido aceptables. El umbral puede estar entre aproximadamente 0,10 ml/min y aproximadamente 0,30 ml/min. El umbral puede ser de aproximadamente 0,16 ml/min. En determinadas realizaciones, el umbral puede estar entre aproximadamente 0,2 ml/min y aproximadamente 0,25 ml/min; sin embargo, en ciertas circunstancias, pueden ser deseables otros valores. Una bomba puede ejecutarse a aproximadamente 1,0 ml/min y el caudal de retenido es de aproximadamente 0,25 ml/min, el caudal de permeado es de aproximadamente 0,75 ml/min, que es una relación de aproximadamente 3:1. Sin embargo, si se aumenta la velocidad de la bomba a aproximadamente 2,0 ml/min, el caudal de retenido se puede mantener en aproximadamente 0,25 ml/min, lo que deja el caudal de permeado en aproximadamente 1,75 ml/min, o una relación de 7:1. Al mantener el caudal de retenido dentro del umbral, el sistema puede considerar funcionar según lo previsto, a pesar del cambio en las proporciones.

En base a las características medidas, se puede determinar que la mejor manera de abordar la disparidad en las tasas de extracción y retorno puede ser disminuir el caudal para reducir el volumen total de fluido perdido del sistema. Esto puede significar que, aunque hay una pérdida neta de líquido del sitio 112 de tratamiento, la pérdida se produce a una tasa más lenta. La tasa puede ser lo suficientemente lenta como para que, por ejemplo, el cuerpo del sujeto produzca suficiente líquido para compensar la pérdida.

Por ejemplo, al comienzo del proceso de filtración 400, el fluido puede contener grandes cantidades de contaminantes, dando como resultado que se filtre una cantidad comparativamente grande de material y que se devuelva una cantidad comparativamente pequeña del fluido (por ejemplo, permeado). A medida que continúa el proceso de filtración o tratamiento, la cantidad de fluido que se está tratando puede disminuir porque los contaminantes ya se han filtrado (por ejemplo, retenido). En este escenario, se puede tomar la determinación de comenzar el proceso con un caudal relativamente bajo y luego aumentarlo a medida que disminuye el volumen del fluido que se filtra. Además, la determinación puede incluir alterar el flujo y/o la presión dentro de la unidad 226 de tratamiento para lograr resultados de filtrado particulares.

Como otro ejemplo, las características medidas pueden ser la incomodidad expresada por un sujeto. La extracción de LCR de un espacio que contiene LCR de un sujeto puede provocar síntomas de drenaje excesivo, como dolor de cabeza espinal. Los síntomas de sobredrenaje pueden evitarse o tratarse de otra manera si no se extrae más de una cantidad umbral de LCR. Sin embargo, el umbral particular puede variar de un sujeto a otro. Como tal, un umbral predicho puede ser diferente de un umbral real y el sujeto puede experimentar síntomas antes de lo esperado. En respuesta a que el sujeto exprese sentimientos de incomodidad, el profesional de la salud puede determinar que es posible que sea necesario cambiar los parámetros del proceso.

Un sistema puede predecir la aparición de un dolor de cabeza espinal o una hemorragia con base en la cantidad de LCR extraído del individuo y/o la presión intracraneal del individuo. El sistema puede configurarse para modificar los parámetros de tratamiento en respuesta a la detección de que se eliminó una cantidad umbral de LCR o se alcanzó una presión intracraneal umbral. Por ejemplo, la cantidad umbral puede ser una cantidad de LCR extraído, una cantidad de LCR extraído durante un período de tiempo o una presión intracraneal que se predice que inducirá dolor de cabeza espinal. La cantidad umbral de LCR retirado o la cantidad umbral de LCR retirado durante un período de tiempo, puede estar dentro de aproximadamente 100% a aproximadamente 50%, aproximadamente 95%, aproximadamente 90%, aproximadamente el 85%, o aproximadamente el 80% de la cantidad prevista para causar un dolor de cabeza espinal. La cantidad umbral puede ser menor de aproximadamente 300% a aproximadamente 100%, aproximadamente 150%, aproximadamente 125%, aproximadamente 110%, aproximadamente 105%, o aproximadamente 100% de la cantidad de presión intracraneal prevista para causar un dolor de cabeza espinal. En algunos ejemplos, el volumen previsto de LCR extraído (sin sustitución) que es suficiente para inducir un dolor de cabeza espinal es una cantidad superior a 15 mililitros por hora.

En la etapa 412, la unidad 228 de procesamiento y/o un profesional sanitario pueden determinar que el proceso debe completarse. En este punto, el diagrama de flujo se mueve a la etapa 416 final. En la etapa 412, la unidad 228 de procesamiento y/o un profesional sanitario pueden determinar que el proceso debe continuar sustancialmente sin cambios. Tras esa determinación, el diagrama de flujo puede volver a la etapa 404. En la etapa 412, la unidad 228 de

procesamiento y/o un profesional sanitario pueden determinar que uno o más parámetros del proceso deberían cambiarse. Tras esa determinación, el diagrama de flujo puede pasar a la etapa 414.

En la etapa 414, uno o más parámetros del sistema 100 se cambian en respuesta a una determinación realizada en la etapa 412. Los parámetros para cambiar pueden incluir tasa de flujo de entrada, tasa de flujo de salida, tamaño de del tampón y otros parámetros. Dichos parámetros se pueden cambiar mediante, por ejemplo, la unidad de procesamiento 206 que envía una señal a la bomba 222 u otro componente del sistema para modificar los parámetros. Los parámetros pueden cambiarse manualmente mediante la entrada recibida en la entrada 208. Esto puede incluir parámetros introducidos por un profesional sanitario. Los parámetros pueden actualizarse con base en la diferencia entre el volumen de extracción y el volumen devuelto (por ejemplo, una tasa de desperdicio).

La etapa 414 de actualización de parámetros puede incluir cambiar la dirección de flujo del líquido. Por ejemplo, un sistema puede incluir una pluralidad de sistemas de tratamiento, a los que se puede dirigir el fluido mediante la manipulación de una válvula u otros mecanismos para cambiar la dirección del flujo del fluido. La etapa 414 puede incluir cambiar el flujo de fluido de un sistema de tratamiento a un sistema de tratamiento diferente. Esto puede ser en respuesta a la determinación de que un segundo sistema de tratamiento es más adecuado para tratamientos particulares que un primer sistema de tratamiento.

La etapa 414 de actualización de parámetros puede incluir modificar la posición del tubo en el sitio 112 de tratamiento. Por ejemplo, uno o más tubos 114 de entrada o salida pueden obstruirse o estar funcionando de otra manera a una capacidad reducida. En respuesta, el tubo 114 puede ajustarse o modificarse de otro modo para abordar el problema de la capacidad reducida. El profesional sanitario puede ser alertado del problema mediante una luz, una alarma u otros indicios.

La etapa 414 de actualización de parámetros puede incluir limpiar o modificar de otro modo uno o más componentes del sistema 100, tal como la unidad 226 de tratamiento. Esto puede lograrse, por ejemplo, cambiando la contrapresión y la velocidad de la bomba.

La etapa 414 de actualización de parámetros puede incluir características de detección del sistema para determinar si la unidad 226 de tratamiento u otros componentes del sistema están experimentando obstrucciones. La característica detectada puede incluir leer un estado de alerta del sistema de tratamiento o detectar un aumento en la presión del filtro sin cambios en los caudales del sistema u otros parámetros del sistema. En respuesta a la determinación de que puede haber una obstrucción en el sistema 100, se puede aumentar el caudal a través del puerto de retención de los filtros. El aumento del caudal puede ser el resultado de que un usuario o el sistema abra una válvula de contrapresión (por ejemplo, una válvula de contrapresión del regulador 118 de flujo). La apertura de la válvula puede resultar en una oleada de fluido a través de uno o más puertos de retención de uno o más filtros hacia un área de recolección de desechos (por ejemplo, el recipiente 110). La oleada de fluido puede dar como resultado que el flujo regrese al sitio 112 de tratamiento reduciéndose a cero o incluso a una tasa negativa. Por tanto, el operador o el sistema que controla el caudal puede tener en cuenta el volumen de fluido perdido y los posibles efectos sobre el paciente como resultado de este mecanismo de limpieza del filtro.

En la etapa 416, el proceso llega a su fin. Una vez completado el proceso, se pueden realizar varias etapas de enrollado, que incluyen, entre otros, aplicar un vendaje al sujeto, desmontar uno o más componentes del sistema 100, analizar una cantidad del fluido extraído, analizar el retenido y otras etapas.

Incrementar el rendimiento de los sistemas de filtración

El rendimiento de un sistema de filtración, tal como los sistemas de filtración de flujo tangencial, se puede mejorar calentando el LCR a una temperatura diana, enfriando el LCR a una temperatura diana, aumentando el caudal de LCR, aplicando tratamiento con luz al LCR, células a través de sus propiedades dieléctricas, aplicando separación en espiral y/o centrífuga, uniendo aditivos a las partículas diana, aplicando sus combinaciones, u otras técnicas.

Calentar o enfriar LCR a una temperatura objetivo

El calentamiento o enfriamiento del LCR a una temperatura diana puede mejorar el rendimiento de un sistema de filtración y proporcionar otros resultados beneficiosos. Por ejemplo, calentar o enfriar el LCR a una temperatura objetivo puede afectar a los microorganismos u otros componentes del LCR. En particular, calentar o enfriar el LCR puede inhibir los microorganismos dentro del LCR. La inhibición de microorganismos puede incluir alterar la capacidad del microorganismo para reproducirse, evitar que el microorganismo pueda reproducirse, matar al microorganismo, inactivar los microorganismos, atenuar los microorganismos o disminuir de otro modo los posibles efectos negativos del microorganismo. Para que un sistema o proceso inhiba microorganismos, no es necesario que inhiba todos los microorganismos. Por ejemplo, el sistema puede inhibir alrededor del 50%, alrededor del 60%, alrededor del 70%, alrededor del 80%, alrededor del 90%, alrededor del 95%, alrededor del 99%, alrededor del 99,9%, aproximadamente el 99,99%, más del 99,99% u otro porcentaje de todos los microorganismos.

Además de causar enfermedades, los microorganismos pueden reducir la eficacia de los sistemas de tratamiento de LCR. La reproducción de hongos, virus y/o bacterias puede obstruir un filtro u otras partes del sistema 100 de tratamiento. Una vez que algunos microorganismos están en un filtro, pueden continuar multiplicándose y cubrir todo

el filtro. Además, una vez que los microorganismos se alojan en una parte del sistema, esa parte puede convertirse en un depósito continuo de patógenos. Una solución es alterar la temperatura del LCR para matar o inhibir los microorganismos.

El microorganismo diana puede ser un hongo tal como *Cryptococcus neoformans* o *Cryptococcus gattii*, hongos responsables de la meningitis criptocócica. *C. neoformans* prospera en ambientes cálidos, como 37°C, la temperatura típica del cuerpo humano. La capacidad de *C. neoformans* para prosperar a esta temperatura lo hace particularmente mortal para las personas con sistemas inmunitarios comprometidos. Sin embargo, *C. neoformans* tiene una temperatura máxima de crecimiento de aproximadamente 40°C. Véase, John R. Perfect, *Cryptococcus neoformans: the Yeast that Likes It Hot*, 6 FEMS YEAST RES 463-468 (2006). Véase también, A. Madeira-Lopes, et al., Estudio comparativo de los perfiles de temperatura de crecimiento y muerte de la levadura patógena *Cryptococcus neoformans* y la no patógena *Cryptococcus albidus*, J. BASIC MICROBIOL. 26 (1986) 43-47. Por consiguiente, el calentamiento del LCR a una temperatura de 40 ° C o superior puede matar o inhibir el crecimiento de ciertos hongos, tal como *C. neoformans*. El calentamiento también puede usarse para apuntar a otros microorganismos o componentes del LCR.

Al igual que tratar el LCR con calor, enfriar el LCR puede afectar la supervivencia de los microorganismos. Por ejemplo, enfriar LCR puede prevenir o inhibir la reproducción de microorganismos, reduciendo así la probabilidad de que el microorganismo obstruya el sistema 102 de tratamiento o reduzca de otra manera el rendimiento del sistema 102. Algunos ejemplos pueden configurarse para enfriar el LCR a una temperatura diana para precipitar ciertas proteínas y/o ralentizar o detener la reproducción de un microorganismo diana. El LCR se puede enfriar a una temperatura objetivo a la que una proteína objetivo precipita fuera de la solución. Las proteínas se precipitan de una solución una vez que la proteína alcanza una cierta temperatura. En particular, las proteínas pueden ser solubles en solución pero se vuelven sólidas plegadas a medida que se enfrían. La temperatura a la que precipita la proteína puede variar en base a la proteína diana.

La FIG. 7 ilustra sistemas y procedimientos para extraer LCR, alterar la temperatura del LCR, filtrar o acondicionar de otro modo el LCR y devolver el LCR a una región espinal. Estos sistemas y procedimientos pueden ser controlados y monitorizados por una unidad 228 de procesamiento y/o una interfaz 230. Estos componentes 228, 230 pueden estar conectados a los otros componentes de una unidad de tratamiento 102. Los sistemas y procedimientos pueden incluir la extracción y devolución de LCR de los sitios 112 de tratamiento utilizando los primeros puertos 206 y los segundos puertos 208, respectivamente. El ciclo de tratamiento puede comenzar con la extracción de LCR de un sitio 112 de tratamiento de la cisterna lumbar utilizando el primer puerto 206 y un catéter 204 alargado. El catéter 204 puede desplegarse de manera que el primer puerto 206 esté ubicado dentro del sitio 112 de tratamiento de la cisterna lumbar objetivo y el segundo puerto 208 esté ubicado dentro de un sitio 112 de tratamiento torácico medio-superior objetivo. El sitio 112 de tratamiento de la cisterna lumbar objetivo puede estar ubicado en una región cerca o entre las vértebras L2 y L4, en una región cerca o entre las vértebras T12 y T10, o en otras ubicaciones. El sitio 112 de tratamiento torácico medio-superior objetivo puede estar ubicado en una región cerca o entre las vértebras T6 y T3, en una región cercana o entre las vértebras T8 y T4 entre las vértebras C7 y T4, o en otras ubicaciones, aunque se pueden usar otras ubicaciones.

A medida que se extrae el LCR del sitio 112 de tratamiento de la cisterna lumbar objetivo, el LCR pasa a través de un lumen de entrada del catéter 204 y entra en el sistema 102 de tratamiento a través de la entrada 104. A continuación, un sensor 224 puede leer la presión del LCR cuando el LCR pasa a través de una bomba 222 y una trampa 223 de aire. La presión del LCR se toma de nuevo usando un sensor 224 mientras el fluido se mueve a través de una unidad 232 de control de temperatura.

La unidad 232 de control de temperatura puede ser una unidad configurada para enfriar o calentar fluido según sea necesario para alcanzar una temperatura objetivo. El sistema de calefacción puede incluir varios sensores y circuitos de retroalimentación para controlar la temperatura. Se pueden usar varias técnicas de enfriamiento, que incluyen pero no se limitan a compresión de vapor, enfriamiento termoelectrónico, radiador, baño frío, otras técnicas o combinaciones de estos. Se pueden usar varias técnicas de calentamiento, que incluyen, pero no se limitan a, serpentines de calentamiento, baños calientes, otras técnicas o combinaciones de estos. Aunque la unidad 232 de control de temperatura se ilustra como ubicada dentro del sistema 102 de tratamiento, puede estar ubicada en cualquier otro lugar dentro del sistema 100 en su conjunto. Por ejemplo, la unidad de control de temperatura puede estar ubicada externamente al sistema 102 de tratamiento. En algunas realizaciones, la unidad 232 de control de temperatura no enfría o calienta el LCR directamente, y en cambio enfría o calienta un líquido de transferencia de calor que se hace circular para calentar o enfriar el LCR. En otros ejemplos, la unidad 232 de control de temperatura enfría o calienta un filtro de la propia unidad 226 de tratamiento.

La unidad 232 de control de temperatura puede modificar la temperatura del LCR extraído. Por ejemplo, la unidad 232 de control de temperatura puede enfriar o calentar el LCR. Después de que el LCR abandona la unidad de control de temperatura 232 (o se enfría de otra manera), el LCR puede filtrarse usando un filtro de la unidad 226 de tratamiento. El LCR puede filtrarse antes de que se modifique su temperatura. La unidad 226 de tratamiento puede separar el LCR en permeado y retenido. El retenido puede pasar a través de la salida 106 del retenido y depositarse en un recipiente 110 para su eliminación o procesamiento adicional. El permeado puede pasar por un sensor de control de presión 224 y un sensor de caudal 224. A continuación, el permeado pasa a través de la salida 108 de permeado y un lumen de

salida del catéter 204. El permeado sale luego del catéter 204 a través del segundo puerto 208 y se deposita en el sitio 112 de tratamiento de la unión cervicotorácica.

El calentamiento o enfriamiento del LCR puede ser rápido, pero no es necesario. El sistema puede configurarse para alterar la temperatura del LCR de modo que el LCR alcance una temperatura objetivo en el momento en que el LCR alcanza un filtro de la unidad 226 de tratamiento. La temperatura objetivo puede ser una temperatura superior o inferior a la temperatura en la que los microorganismos objetivo (o un porcentaje de estos) se reproducen y/o sobreviven. Por ejemplo, la temperatura puede ser una temperatura por encima de la cual aproximadamente el 50%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 99% o aproximadamente el 99,9% de los microorganismos diana no pueden reproducirse o sobrevivir.

La temperatura objetivo también puede ser una temperatura por debajo o por encima de la cual se daña el LCR o se desnaturalizan las proteínas del LCR. Por ejemplo, la albúmina, que constituye de aproximadamente el 35% a aproximadamente el 80% de la proteína total en el LCR, puede tratarse a 60°C sin dañarla. La ribonucleasa (pH 2,0) puede desnaturalizarse a aproximadamente 30°C, la ubiquitina (pH 4,0) puede desnaturalizarse a aproximadamente 82°C, y la nucleasa estafilocócica (pH 6,5) puede desnaturalizarse a aproximadamente 38°C. Véase Cristiano L. Dias, et al., The hydrophobic effect and its role in cold denaturation, 60 CRYOBIOLOGY 91-99 (2010).

Puede haber una cantidad aceptable de desnaturalización o daño del LCR por calentamiento. Por ejemplo, el beneficio para el sujeto al calentar el LCR a una temperatura objetivo para matar un microorganismo objetivo puede superar el detrimento causado por la desnaturalización de parte de la albúmina del LCR. El sistema puede incluir un sistema de tratamiento configurado para capturar proteínas desnaturalizadas para reducir la cantidad de proteínas desnaturalizadas que regresan al individuo.

La temperatura diana puede ser de aproximadamente 47°C o aproximadamente 45°C. La temperatura diana puede ser de aproximadamente 37°C a aproximadamente 90°C, aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C, aproximadamente 45°C a aproximadamente 60°C, aproximadamente 45°C a aproximadamente 55°C, o aproximadamente 50°C. La temperatura diana puede ser una temperatura por encima de la cual un microorganismo diana se reproduce y/o sobrevive. Por ejemplo, la muerte térmica de *C. neoformans* comienza a temperaturas superiores a 40°C y aumenta rápidamente a medida que la temperatura alcanza 45°C. Por consiguiente, la temperatura del LCR puede aumentarse dentro de este intervalo, o más, de modo que esté orientada a *C. neoformans*. El sistema puede configurarse para enfriar el LCR de modo que el LCR alcance una temperatura diana en el momento en que el LCR alcanza un filtro de la unidad 226 de tratamiento. La temperatura objetivo puede ser una temperatura por debajo de la cual un microorganismo objetivo se reproduce y/o sobrevive. La temperatura diana puede estar por debajo de aproximadamente 37°C, por debajo de aproximadamente 30°C, por debajo de aproximadamente 20°C, y/o por debajo de aproximadamente 10°C. El sistema 100 puede estar configurado para mantener el LCR en o cerca de la temperatura diana durante aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 segundos o aproximadamente 5 segundos. También se pueden utilizar otros intervalos de tiempo. Por ejemplo, de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 minutos o de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 5 minutos.

La diana puede ser una proteína diana que es la primera o una de las primeras proteínas en precipitar fuera del LCR. Esta propiedad de la proteína diana puede permitir que sea dirigida para filtración o procesamiento especial. Por ejemplo, la proteína diana puede precipitarse y luego someterse a un tratamiento especial (por ejemplo, filtración, eliminación u otros tratamientos). En algunos ejemplos, la proteína precipitada se añade nuevamente a la solución.

En ejemplos que calientan el LCR, el sistema puede estar configurado para permitir que el LCR se enfríe a aproximadamente 37°C o más antes de que se devuelva al individuo. El LCR puede enfriarse rápidamente en longitudes cortas de tubería. Por ejemplo, en aproximadamente seis pulgadas (15, 24 cm) de tubo, el LCR que fluye a una velocidad de aproximadamente un mililitro por minuto puede enfriarse de aproximadamente 39°C a aproximadamente 22°C.

El tubo a través del cual pasa el LCR tratado puede sumergirse en un baño frío para bajar la temperatura del LCR. El LCR puede pasar a través de un radiador u otro sistema de enfriamiento. En ejemplos de enfriamiento del LCR, el LCR enfriado se puede calentar o dejar que se caliente antes de que sea devuelto al individuo. También puede ser beneficioso mantener el LCR en un estado enfriado a medida que se devuelve al sujeto o enfriarlo de otro modo. Dichos beneficios y técnicas se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos número 15/287,174, titulada "Dispositivos y procedimientos para proporcionar enfriamiento focal al cerebro y la médula espinal". Estos beneficios incluyen la inducción de hipotermia, que puede tener efectos neuroprotectores.

Aplicar un tratamiento de luz al LCR

Algunos ejemplos pueden utilizar luz para tratar el LCR. Por ejemplo, se puede aplicar luz ultravioleta (UV) al LCR para tratar los objetivos. Como otro ejemplo, la terapia fotodinámica puede usarse para tratar objetivos.

La FIG. 8 ilustra sistemas y procedimientos para tratar el LCR con luz ultravioleta. El tratamiento con luz ultravioleta puede aplicarse extracorpóreamente o mediante un catéter dispuesto dentro del sujeto. Los sistemas y procedimientos

usados para tratar el LCR extraído con luz ultravioleta pueden ser similares a los sistemas y procedimientos mostrados en la FIG. 7 que modifican la temperatura del LCR. Por ejemplo, además de o en lugar de la unidad de control de temperatura 232, el sistema 102 de tratamiento puede incluir un sistema de tratamiento de UV 500. El sistema de tratamiento UV 500 puede incluir un reactor UV 502, en el que el LCR puede fluir desde una entrada 504 a una salida 506. Dispuesta dentro del reactor UV 502 y dentro de la ruta de flujo del LCR hay una lámpara UV 508. La lámpara UV 508 está configurada para proporcionar luz UV dentro del reactor UV 502 para tratar el LCR que fluye en él. La longitud de onda particular de la luz ultravioleta se puede seleccionar para mejorar las cualidades de tratamiento de la luz ultravioleta. En particular, pueden usarse longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 270 nm a aproximadamente 250 nm para inactivar eficazmente microorganismos. La lámpara UV 508 puede ser controlada por un sistema de control 510. El sistema de control 510 puede incluir componentes para controlar el funcionamiento de la lámpara UV 508 y puede interactuar con otros componentes del sistema 102 de tratamiento, tales como la unidad 228 de procesamiento y la interfaz 230. El sistema 500 también puede incluir varios aislamientos térmicos o blindaje UV u otros elementos protectores para evitar una exposición indeseable a la radiación UV y evitar un calentamiento no deseado del LCR o componentes del sistema 100 de la lámpara UV. El aislamiento térmico puede omitirse parcial o totalmente para provocar el calentamiento del LCR. Esto puede usarse para provocar un tratamiento térmico del LCR, como se describió anteriormente. Pueden usarse otros sistemas o procedimientos de aplicación de luz ultravioleta, incluidos, entre otros, sistemas en los que la lámpara UV 508 no está dispuesta dentro de una ruta de flujo del LCR y, en cambio, está aislada del flujo de LCR.

El sistema de tratamiento UV 500 puede estar configurado para inactivar gérmenes dentro del LCR. La dosis del tratamiento UV aplicada al LCR puede ser función de la intensidad de la luz UV y el tiempo durante el cual se aplica la luz UV al LCR. Por ejemplo, la dosis puede describirse en términos de milijulios por centímetro cuadrado. Puede seleccionarse una dosis para inactivar aproximadamente el 99,9% de los microorganismos. Dicha dosis puede variar dependiendo del microorganismo particular. Véase Gabriel Chevretil, et al., UV Dose Required to Achieve Incremental Log Inactivation of Bacteria, Protozoa and Viruses, IUVA NEws, vol. 8, no. 1, p. 38-45 (March 2006). Por ejemplo, una dosis de UV para inactivar estafilococos puede estar en el intervalo de aproximadamente 3 mJ/cm² a aproximadamente 8 mJ/cm². Las dosis típicas para inactivar bacterias pueden estar en el intervalo de aproximadamente 2 mJ/cm² a aproximadamente 16 mJ/cm². Las dosis típicas para inactivar virus pueden ser de aproximadamente 4 mJ/cm² a aproximadamente 40 mJ/cm². La longitud de onda de la luz UV puede estar en el intervalo de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 100 nm. Puede seleccionarse una dosis para inactivar un porcentaje más pequeño de microorganismos, tal como aproximadamente el 50%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 95% u otros porcentajes. Puede seleccionarse una dosis para lograr una reducción logarítmica particular en el número de gérmenes vivos, como alrededor de 1 log, 2 log, 3 log, 4 log, 5 log, 6 log, 7 log, o de otra reducción logarítmica. El reactor 502 puede estar configurado de manera que el LCR que fluye a través del reactor 502 pueda recibir una dosis particular de luz. Esto se puede lograr, por ejemplo, alargando o acortando la ruta del flujo de fluido y/o aumentando o disminuyendo la velocidad del flujo de fluido del LCR a través del reactor 502.

Un procedimiento para tratar el LCR con luz ultravioleta puede implicar extraer un volumen de LCR, aplicar una dosis germicida de luz ultravioleta al LCR, filtrar el LCR tratado y devolver el LCR al individuo. La extracción y devolución del LCR se puede realizar de acuerdo con varios procedimientos y sistemas descritos en la presente memoria.

Puede usarse terapia fotodinámica para tratar dianas. La terapia fotodinámica puede implicar la activación de sustancias fotosensibles con luz. Véase Renato Prates, et al., Photodynamic therapy can kill *Cryptococcus neoformans* in in vitro and in vivo models, PROC. OF SPIE, vol. 7165 (2009). La sustancia fotosensible puede ser una diana dentro del LCR, tal como un virus, una bacteria o un hongo. La sustancia fotosensible puede ser un aditivo introducido en el LCR. El aditivo puede unirse o interactuar de otro modo con el objetivo de modo que cuando se aplica luz, la luz y/o el aditivo provocan finalmente un cambio en el objetivo. Por ejemplo, cuando el aditivo se expone a una frecuencia y/o intensidad de luz particular, el aditivo puede liberar, provocar la liberación o acelerar la liberación de especies reactivas de oxígeno (por ejemplo, peróxidos, superóxidos, etc.). Las especies reactivas de oxígeno pueden inactivar o dañar al objetivo. Pueden usarse varios aditivos. Algunos aditivos pueden incluir cloruro de metiltioninio (azul de metileno).

Los sistemas y procedimientos para aplicar terapia fotodinámica pueden ser similares o iguales a los sistemas y procedimientos para aplicar el tratamiento UV. Por ejemplo, la terapia fotodinámica se puede aplicar usando el sistema de tratamiento UV 500 usando la lámpara UV 508 o una fuente de luz diferente. Una fuente de luz utilizada para la terapia fotodinámica puede ser una lámpara, láser u otra fuente de radiación electromagnética. La fuente de luz para la terapia fotodinámica puede emitir luz en varias longitudes de onda, que incluyen, pero no se limitan a, una longitud de onda seleccionada en el intervalo de aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 1 milímetro. Por ejemplo, la fuente de luz puede configurarse para emitir luz a una frecuencia de 660 nanómetros.

Aumento del caudal o volumen de flujo de LCR

En los sistemas de TFF típicos, se utiliza un caudal y un volumen de flujo de líquido altos para evitar la obstrucción de la membrana y mejorar el rendimiento y la longevidad del TFF. Sin embargo, extraer líquido de un sujeto y devolverlo a un sujeto con un caudal y volúmenes elevados presenta desafíos. En particular, si algo sale mal con el sistema 100 (por ejemplo, una obstrucción o una tubería pellizcada), las tasas de flujo y los volúmenes altos pueden provocar que los problemas del sistema afecten rápidamente al sujeto. Por ejemplo, si se extrae LCR y se devuelve al paciente a

una tasa elevada y hay una obstrucción en el sistema 100 que impide el retorno del LCR al paciente, se puede extraer una gran cantidad de LCR, lo que provoca niveles problemáticamente bajos de LCR en el sujeto.

La FIG. 9 ilustra una realización de un sistema 102 de tratamiento que tiene una válvula 34 y una trayectoria 236 de retroalimentación para aumentar artificialmente el caudal a través de la unidad 226 de tratamiento, por ejemplo para mejorar la eficacia de un TFF de la unidad 226 de tratamiento. La válvula 234 puede controlar la cantidad de flujo de fluido que se dirige hacia la salida 108 de permeado y a través de una ruta 236 de retroalimentación hacia la bomba 222 desde la unidad 226 de tratamiento. Específicamente, la válvula 234 puede restringir la cantidad de fluido que regresa al sujeto, aumentando así la cantidad de fluido que pasa de regreso a través de la bomba 222 y hacia la unidad 226 de tratamiento. El LCR que fluye de regreso a través de la ruta 236 de retroalimentación a través de la bomba 222 puede usarse para aumentar el caudal de fluido a través de un filtro. La unidad 228 de procesamiento puede controlar el funcionamiento de la válvula 234 para asegurar que la cantidad de fluido que retroalimenta a la bomba 222 no sea demasiado alta. La cantidad total de fluido dentro de la ruta 236 de retroalimentación puede controlarse, ajustarse o seleccionarse para asegurar que la cantidad de fluido dentro de la ruta de retroalimentación esté por debajo de una cantidad que pueda afectar negativamente al sujeto (por ejemplo, provocando un dolor de cabeza espinal en el sujeto).

En algunas realizaciones, se puede usar un conjunto de sistemas TFF de tamaño micro con un divisor. Este sistema puede ser ventajoso porque el caudal de fluido puede ser más rápido a través de cada uno de estos sistemas TFF. La contrapresión se puede controlar en cada uno de los sistemas TFF de tamaño micro.

En algunas realizaciones, se puede añadir otro líquido (por ejemplo, LCR artificial, solución salina o líquido de anteras) para aumentar la cantidad de líquido que se desplaza a través de la unidad 226 de tratamiento para aumentar el rendimiento. El volumen adicional permitiría que pase fluido adicional a través de la unidad 226 de tratamiento, reduciendo así la probabilidad de que el filtro se obstruya.

En algunas realizaciones, se puede extraer un volumen de LCR del paciente, luego no se extrae ni se devuelve ningún LCR adicional. El LCR aislado en el sistema 100 puede luego filtrarse a alta velocidad sin riesgo para el sujeto. Después de un procesamiento suficiente, el LCR filtrado puede devolverse y puede retirarse la siguiente cantidad de LCR.

Separación de células a través de sus propiedades dieléctricas

La dielectroforesis (DEP) es una técnica en la que se aplica un campo eléctrico no uniforme a las partículas dieléctricas, lo que provoca que las partículas experimenten fuerzas DEP. La forma en que una partícula responde al campo eléctrico no uniforme depende de las características dieléctricas únicas de la partícula, incluidas la permitividad, la conductividad y la capacitancia. El DEP se puede utilizar para separar eléctricamente células, partículas u otros componentes del LCR entre sí o del propio fluido. El campo eléctrico no uniforme que impulsa el movimiento y la separación de las partículas se puede generar de varias formas, que van desde la distorsión espacial del campo hasta diferentes configuraciones y geometrías de electrodos.

Una aplicación de las fuerzas DEP es sobre las partículas en un líquido que fluye a través de una cámara. Al manipular las fuerzas que actúan sobre las partículas (por ejemplo, una combinación de elevación hidrodinámica, sedimentación y fuerzas dielectroforéticas) a través de DEP, un sistema puede alterar y controlar la ubicación de las partículas en el perfil de velocidad del fluido (acelerando o desacelerando) y así permitir la separación del resto del fluido y la eliminación de las partículas. Además, si en un fluido están presentes múltiples partículas con diferentes propiedades dieléctricas, es posible separarlas de manera que un tipo experimente fuerzas DEP positivas y el otro tipo experimente fuerzas DEP negativas.

La FIG. 10 ilustra un sistema DEP ejemplar 600, que usa electrodos 602 para crear un campo 604 eléctrico para dirigir ciertas partículas hacia una primera trayectoria 606 o una segunda trayectoria 608. Por ejemplo, las primeras partículas 610 pueden dirigirse hacia la primera ruta 606. Las segundas partículas 612 pueden dirigirse hacia la segunda ruta 608 o pueden no ser alentadas en absoluto hacia una ruta particular.

Debido a que las propiedades dieléctricas de las partículas (por ejemplo, constante dieléctrica/permitividad, conductividad y capacitancia de la membrana) dependen del tamaño, la estructura y la composición, teniendo las células no sólo propiedades dieléctricas medibles, sino que teniendo las células con diferentes fenotipos diferentes propiedades dieléctricas. Por tanto, DEP puede usarse para separar células, partículas u otros biomarcadores de interés entre sí o del fluido.

De manera ventajosa, la separación de DEP no utiliza ningún filtro físico y no tiene un riesgo asociado de obstrucción. Además, DEP permite la separación dirigida al apuntar a las propiedades dieléctricas inherentes únicas de las células y, por lo tanto, puede separar diferentes tipos de células entre sí y eliminarlos selectivamente.

En DEP, se aplica un campo eléctrico no uniforme a una partícula de interés neutra o cargada para inducir una fuerza. El campo eléctrico puede inducirse utilizando corriente alterna o corriente continua. La magnitud y la dirección de la fuerza experimentada por la partícula depende de las propiedades eléctricas de la partícula y del medio, tamaño, forma, estructura, composición de la partícula, frecuencia del campo E aplicado, voltaje aplicado, etc. Por tanto, la fuerza se puede manipular para la aplicación deseada. Son posibles fuerzas dielectroforéticas positivas y negativas

(F_{DEP}). Un F_{DEP} positivo significa que la partícula es atraída por las regiones de campo alto (máximos del campo E local), y una fuerza DEP negativa significa que la partícula es atraída por las regiones de campo bajo (mínimos del campo E local). El determinante de si la partícula experimentará un F_{DEP} positivo o negativo es la polarizabilidad de la partícula en comparación con la polarizabilidad del medio circundante. Si la polarizabilidad de la partícula es mayor que la del medio circundante, tiene más cargas superficiales y se moverá hacia la región de campo alto (fuerza DEP positiva). Si ocurre lo contrario, el fluido circundante se moverá hacia la región de campo alto y la partícula será empujada hacia la región de campo bajo (fuerza DEP negativa). F_{DEP} se define como

$$\langle F_{DEP} \rangle = 2\pi r^3 \epsilon_m Re \left\{ \frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{\epsilon_p^* + 2\epsilon_m^*} \right\} \nabla |\vec{E}_{rms}|^2$$

en la que ϵ_m y ϵ_p representan las permitividades del medio y de la partícula, respectivamente, y el término entre paréntesis representa el factor de Claussius Mossoti, que representa las permitividades relativas de la partícula con respecto al medio de suspensión. Las permitividades se modelan como funciones complejas del campo eléctrico aplicado, ya que la función compleja permite tanto una fase como una magnitud (el comportamiento causal de la permitividad se puede modelar como una diferencia de fase), y la parte real de este término se utiliza en el cálculo del F_{DEP} .

El campo eléctrico no uniforme se puede generar aplicando voltaje a través de electrodos de geometría adecuada o colocando aislantes entre electrodos para distorsionar espacialmente el campo eléctrico. La geometría de los electrodos distintos de las placas paralelas puede generar campos eléctricos no uniformes, aunque algunas geometrías son más comunes que otras tanto para fines de diseño como de eficiencia. Los electrodos pueden disponerse en un conjunto de microelectrodos. La longitud del conjunto de microelectrodos se puede seleccionar para optimizar los rendimientos de separación.

DEP puede involucrar la manipulación de fuerzas aplicadas a partículas en un líquido que fluye a través de una columna. Una partícula en un fluido que fluye experimenta una combinación de sustentación hidrodinámica y fuerzas de sedimentación, y al aplicar una fuerza dielectroforética externa perpendicular al flujo del fluido, un sistema puede controlar la posición de una partícula de interés en el perfil de velocidad de un fluido, lo que hace que se acelere o desacelere, ya que las partículas en diferentes posiciones en el perfil de velocidad del fluido viajan a diferentes velocidades. Estas pueden facilitar la separación y/o remoción.

La separación por afinidad dieléctrica diferencial implica la separación de dos tipos de partículas diferentes explotando las diferencias en las propiedades dieléctricas inherentes de las dos partículas. Se puede aplicar un campo eléctrico de modo que uno de los tipos de partículas experimente un F_{DEP} positivo mientras que el otro experimente un negativo, separando así las partículas entre sí.

La separación por afinidad dieléctrica diferencial resulta afectada por la frecuencia del campo eléctrico aplicado. Cuando la respuesta DEP se traza como una función de la frecuencia de campo eléctrico aplicada, la frecuencia de cruce se define como la intercepción x (la frecuencia a la que $F_{DEP} = 0$). Al separar dos tipos de partículas diferentes, el sistema puede establecerse en una frecuencia entre la frecuencia de cruce de las dos partículas, de modo que una experimente una fuerza positiva y la otra experimente una fuerza negativa.

La separación puede hacer que un tipo de partículas diana se desplace por una trayectoria diana. La trayectoria diana puede ser a través de una membrana porosa (por ejemplo, la membrana 258) en los lados de una trayectoria de líquido. En particular, la molécula diana puede ser atraída por un electrodo en el otro lado de la membrana. La partícula objetivo puede pasar a través del filtro. Una vez que la partícula objetivo pasa a través de la membrana, se puede prevenir o desalentar su regreso al otro lado de la membrana.

La trayectoria diana puede ser una trayectoria particular en una intersección. Por ejemplo, puede haber una unión en Y en una ruta de flujo. Las partículas objetivo pueden ser arrastradas en una dirección particular, por lo que es más probable que fluyan en una dirección sobre otra. Esta filtración puede ser un procedimiento estadístico y realizarse varias veces para que haya un nivel particular de filtración (por ejemplo, filtración del 99,9%). En este procedimiento, puede haber bucles laterales separados que trabajen a través del material separado a una tasa alta. Puede haber más de dos trayectorias de flujo potenciales. Por ejemplo, puede haber tres trayectos de flujo diferentes en una unión en particular. Las diferentes rutas de flujo pueden separarse en base a la molécula diana. Las trayectorias de flujo particulares pueden someterse a diferentes niveles de tratamiento.

Muchas enfermedades del sistema nervioso central se manifiestan en el LCR y muestran la diseminación en el LCR de ciertas materias extrañas/no deseadas, tal como células, proteínas, u otras moléculas. Sería ventajoso tener un procedimiento para apuntar específicamente y separar estas partículas entre sí o del propio fluido en base a sus características dieléctricas inherentes. Algunas realizaciones pueden estar dirigidas a un procedimiento de separación eléctrica que permite la aplicación de terapias para el LCR en un intervalo más amplio de estados patológicos del sistema nervioso central (que no sea vasoespismo cerebral inducido por hemorragia subaracnoidea) que permite dianas y extracciones específicas sin el uso de un filtro físico.

Los ejemplos de dianas incluyen células tumorales de carcinomatosis leptomeningea, que pueden estar presentes en el LCR y resultar de la metástasis de diversos cánceres. De manera similar, el glioblastoma, un tumor de progresión rápida y en general fatal que generalmente se forma en los hemisferios centrales del cerebro y surge de los astrocitos, las células tumorales pueden diseminarse en el LCR. La diseminación del LCR ocurre en el 10-27% de los casos de pacientes con glioblastoma. Véase, por ej., Cerebral Glioblastoma with Cerebrospinal Fluid Dissemination, NEUROSURGERY, vol. 25, issue 4, pp. 533-540 (October 1989). La circulación de células tumorales en las rutas del LCR puede provocar bloqueos, hidrocefalia y una mayor propagación del cáncer. Además, la *meningitis criptococal*, el Alzheimer, la esclerosis múltiple y una variedad de otras enfermedades del sistema nervioso central están asociadas con biomarcadores de LCR que no están presentes en el LCR normal. Estos biomarcadores están correlacionados con la patología y la progresión de estas enfermedades. Ejemplos de biomarcadores de LCR asociados con estos estados patológicos incluyen hongos, proteínas p-tau (proteínas tau hiperfosforiladas), depósitos de amiloide B, citocinas, células B/T, autoanticuerpos y más. Diferentes proteínas pueden tener diferentes propiedades dieléctricas. Véase Jed W. Pitera, et al., Dielectric Properties of Proteins from Simulation: The Effects of Solvent, Ligands, pH, and Temperature, BIOPHYSICAL JOURNAL 80, no. 6 (June 2001): 2546-55. doi:10.1016/S0006-3495(01)76226-1. Por lo tanto, la filtración basada en DEP puede usarse para apuntar a biomarcadores asociados con una variedad de estados de enfermedad.

Muchos estudios de investigación de DEP realizan experimentos de separación en una serie de etapas discontinuas que implican una carga de la etapa de suspensión, una etapa de lavado, y una etapa de elución. Tales procedimientos discontinuos limitan el rendimiento de la separación y la escala de la técnica y harían difícil la integración del separador DEP con un sistema de tratamiento de LCR. Por tanto, puede ser deseable implementar un sistema continuo. Véase Ki-Ho Han, et al., Lateral-Driven Continuous Dielectrophoretic Microseparators for Blood Cells Suspended in a Highly Conductive Medium, LAB ON A CHIP 8, no. 7 (June 27, 2008): 1079-86. doi: 10.1039/B802321B.

El medio en el que se encuentra la diana también es un factor en la aplicación de DEP a LCR. La polarizabilidad relativa (que depende de la permitividad y la conductividad) de la partícula con respecto al medio determina si una partícula experimentará un F_{DEP} positivo o negativo. Una partícula que es más polarizable que el medio circundante experimentará una fuerza DEP positiva y viceversa. La mayoría de los estudios de separación de DEP controlan la conductividad del medio de suspensión para asegurar una conductividad baja (en comparación con el medio fisiológico) de aproximadamente 30-60 mS/m, para optimizar los parámetros para fuerzas de separación de DEP positivas fuertes. Sin embargo, controlar la conductividad del medio no es clínicamente relevante y un medio de suspensión de baja conductividad no es fisiológicamente relevante, ya que los fluidos fisiológicos generalmente tienen conductividades más altas (10-100 veces más altas que los medios usados en muchos experimentos DEP). La conductividad eléctrica del LCR a temperatura corporal puede ser de aproximadamente 1790 mS/m, que es aproximadamente dos órdenes de magnitud más alta que la conductividad de los medios utilizados en muchos estudios de investigación de DEP. Stephen B. Baumann, et al., La conductividad eléctrica del líquido cefalorraquídeo humano a la temperatura corporal, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 44, No. 3 (marzo de 1997): 220-23. doi: 10.1109/10.554770.

La mayoría de las células en el LCR experimentarían fuerzas DEP negativas en un amplio intervalo de frecuencias de campo E, porque el LCR es un medio de suspensión altamente conductor. Ki-Ho Han, et al., Microseparadores dielectroforéticos continuos de accionamiento lateral para células sanguíneas suspendidas en un medio altamente conductor, LAB ON A CHIP 8, No. 7 (27 de junio de 2008): 1079-86. doi: 10.1039/B802321B. Esto presenta un desafío para atrapar y eliminar partículas, pero el diseño del canal de electrodos se puede utilizar para abordar este desafío. Los estudios han utilizado electrodos de geometría polinomial contruidos mediante fotolitografía para dirigir y recolectar células de levadura lejos de los bordes de los electrodos. Y. Huang, et al., Electrode Design for Negative Dielectrophoresis, MEASUREMENT SCIENCE AND TECHNOLOGY 2, no. 12 (December 1, 1991): 1142-46. doi:10.1088/0957-0233/2/12/005. La aplicación potencial de este sistema es atrapar o suspender las células de interés en un área determinada y luego lavarlas a través de un circuito o canal de flujo separado. Las FIGS. 11 y 12 ilustran ejemplos de trayectorias de canales polinómicas, con marcas de trazos simples y dobles en trayectorias que indican diferencias en la polaridad eléctrica en una curva dada.

Los separadores DEP se pueden escalar para manejar grandes volúmenes de líquido; sin embargo, muchos separadores DEP usados en estudios de investigación se limitan a aplicaciones de microlíquidos con bajo rendimiento. La razón principal de esto es que la intensidad del campo eléctrico decae exponencialmente al aumentar la distancia de los electrodos, y F_{DEP} es proporcional a la intensidad del campo eléctrico. Los estudios que utilizan conjuntos de microelectrodos planas, que generalmente se encuentran en el fondo de la cámara, tienen una altura de columna limitada y, por lo tanto, el volumen de fluido que puede ser procesado porque el campo E es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia a los electrodos; una partícula en el fluido hacia la parte superior de la cámara (más lejos de los electrodos) puede no estar expuesta al campo E, o puede no estar expuesta a suficiente campo E para que experimente una fuerza apreciable necesaria para la separación.

Una posible solución a esto es el uso de diseños de conjunto de microelectrodos tridimensionales (MEA). A diferencia de un conjunto de microelectrodos plana que descansa en la parte inferior de la columna, los MEA 3D extenderían el campo E más arriba en el fluido, permitiendo que las partículas en todas las ubicaciones del perfil de velocidad del fluido experimenten una fuerza dielectroforética apreciable. Los microelectrodos 3D pueden afectar el perfil de

velocidad del fluido. El perfil de velocidad del fluido se puede modelar utilizando ecuaciones de Navier-Stokes y análisis de elementos finitos.

Los estudios han propuesto el uso de técnicas de microfabricación de carbono para correlacionar la distribución del campo eléctrico con el perfil de velocidad del líquido. Benjamin Y. Park, et al., Diseños de electrodos 3-D para sistemas dielectroforéticos de flujo continuo, ELECTROFORESIS 26, No. 19 (Octubre de 2005): 3745-57. doi: 10.1002/elps.200500138. En algunos ejemplos, si una partícula experimenta una fuerza DEP negativa en las condiciones experimentales, será atraída por regiones de campo bajo, por lo que puede ser ventajoso tener caudales más altos en estas regiones para promover la separación y eliminación. Por consiguiente, la geometría del electrodo puede diseñarse de manera que las regiones de campo bajo coincidan con las regiones de alta velocidad en el perfil de velocidad del fluido.

Las opciones para el diseño de electrodos tridimensionales incluyen extensiones de diseños bidimensionales, u otros diseños. Las FIGS. 13-15 ilustran algunos diseños ejemplares. Benjamin Y. Park, et al., Diseños de electrodos 3-D para sistemas dielectroforéticos de flujo continuo, ELECTROFORESIS 26, No. 19 (Octubre de 2005): 3745-57. doi: 10.1002/elps.200500138. La FIG. 13 ilustra un sistema DEP 600 que tiene electrodos cilíndricos tridimensionales 602 con un diámetro de 10 μm , una distancia de centro a centro de 20 μm . Pueden aplicarse voltajes de +/- 1V a los electrodos 602, con el voltaje en cada electrodo 602 es opuesto en polaridad a los electrodos adyacentes). La FIG. 14 ilustra un sistema DEP 600 que tiene electrodos en forma de estrella tridimensionales 602 con una longitud de 5 μm . Pueden aplicarse voltajes de +/- 5V a los electrodos. El voltaje en cada electrodo 602 puede ser opuesto en polaridad a los electrodos adyacentes 602. La FIG. 15 ilustra un sistema DEP 600 que tiene un diseño de electrodo semicircular tridimensional con electrodos largos, semicilíndricos, 602 colocados uno cerca del otro. Los electrodos 602 pueden tener aproximadamente 400 μm de diámetro con una distancia de 100 μm entre los electrodos 602. Pueden aplicarse voltajes de +/- 5V a los electrodos. Puede haber electrodos de alambre estrechamente espaciados con un diámetro de 1,58 mm, y un espacio entre electrodos de aproximadamente 250 μm con un canal de aproximadamente 2 mm de altura). En algunos ejemplos, se pueden apilar múltiples conjuntos de electrodos para aumentar el rendimiento. Además, también es posible revestir tanto la parte superior como la inferior de la cámara con microelectrodos, creando así una estructura de múltiples capas de microelectrodos emparejados dentro del microcanal. D. Chen, et al., un conjunto de microelectrodos emparejados en 3D para la acumulación y separación de micropartículas, J. OF MICROMECHANICS Y MICROINGENIERÍA 16, No. 7 (1 de julio de 2006): 1162. doi:10.1088/0960-1317/16/7/008. Por ejemplo, este diseño puede generar puertas dielectroforéticas entre los electrodos superior e inferior con voltaje de CA de alta frecuencia. Variables como la altura del canal, el tamaño de las partículas y las características dieléctricas, el ancho y el espaciado de los electrodos, y más, determinan si la partícula se deposita cerca de las puertas o penetra las puertas.

Una ventaja potencial de la separación eléctrica es que dado que no se utiliza un filtro físico, existe un riesgo reducido de obstrucción y la filtración no está limitada por el tamaño de las partículas de interés. Por ejemplo, considere una situación en la que es deseable separar dos partículas del mismo tamaño/masa entre sí, o si estaban presentes múltiples partículas del mismo tamaño/masa en el fluido y era deseable eliminar solo un tipo de partícula del fluido. En cualquiera de estos casos, la separación eléctrica podría ser una opción para la purificación, ya que la filtración basada en tamaño/masa no sería aplicable.

Debido a que DEP explota las diferencias características dieléctricas inherentes entre células de diferentes fenotipos, tiene el potencial de ser ampliamente aplicable a una variedad de intervalos patológicos del sistema nervioso central.

Puede haber desafíos asociados con esta técnica. Por ejemplo, las superficies de los electrodos pueden saturarse con células después de un período de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos). En general, si la concentración de la partícula objetivo en el fluido es demasiado alta, las superficies y/o áreas de los electrodos donde se recogen las partículas pueden saturarse después de un cierto período de tiempo. Esto daría como resultado una disminución en la eficiencia de separación y las células dejarían de separarse del fluido (por ejemplo, es probable que el LCR continúe circulando en lugar de circular y purificarse). Por tanto, la concentración de la molécula diana en el LCR puede ser una consideración.

Un procedimiento para tratar el LCR con separación dieléctrica puede implicar extraer un volumen de LCR y alentar a las moléculas diana a fluir en una dirección particular o a lo largo de una trayectoria específica induciendo un campo eléctrico a través del LCR. La extracción del LCR se puede realizar de acuerdo con varios procedimientos y sistemas descritos en la presente memoria.

Un procedimiento para tratar el LCR con separación dieléctrica puede implicar extraer un volumen de LCR, capturar moléculas diana (por ejemplo, en las superficies de los electrodos o en los pocillos de recolección) por la aplicación de un campo eléctrico al LCR y la devolución del LCR procesado al individuo.

Aplicación de separación en espiral y/o centrífuga

La FIG. 16 ilustra sistemas y procedimientos (no reivindicados) para uso de separación en espiral y/o centrífuga (con o sin recombinación) por dianas separadas en masa del LCR, incluyendo un sistema de separación centrífuga 700. En particular, el sistema 700 puede incluir una ruta 702 que conecta una entrada 704 a una primera salida 706 y una

segunda salida 708. De la ruta 702 sigue un patrón en espiral desde la entrada 704 a la primera y segunda salidas 706, 708. La FIG. 17 ilustra una sección transversal de la trayectoria 702. La ruta puede tener una sección transversal trapezoidal. A medida que las primeras partículas 710 y las segundas partículas 712 viajan a través de la ruta 702, las fuerzas centrífugas impartidas a las partículas 710, 712 por la ruta en espiral pueden hacer que las partículas más pesadas (por ejemplo, primeras partículas 710) para reunirse en un extremo de la sección transversal y partículas más ligeras para reunirse en el extremo opuesto de la sección transversal. La horquilla que conduce a la primera y segunda salidas 706, 708 puede configurarse para usar esta tendencia a juntarse para separar las partículas, de manera que las primeras partículas 710 viajan generalmente hacia la primera salida 706 y las segundas partículas 712 viajan generalmente hacia la segunda salida 708. En ejemplos en los que las dianas están separadas por masa, algunas moléculas pueden recombinarse y otras pueden excluirse para que funcionen como un filtro de paso de banda o de muesca en la masa. Puede usarse un hidrociclón. Un hidrociclón puede aplicar fuerza centrífuga al LCR fomentando la separación de los componentes del LCR en base a su masa.

Un procedimiento para aplicar separación en espiral y/o centrífuga puede incluir extraer un volumen de LCR, pasar el volumen de LCR a través de un hidrociclón para separar el LCR en primeros y segundos volúmenes, y devolver uno de los primeros o segundos volúmenes al individuo. La extracción y devolución del LCR se puede realizar de acuerdo con varios procedimientos y sistemas descritos en la presente memoria.

Unión de aditivos a moléculas diana

Algunos sistemas y procedimientos (no reivindicados) pueden implicar la introducción de un aditivo en el LCR. Esta etapa puede incluir la introducción directa del aditivo en el sitio 112 de tratamiento (por ejemplo, a través del puerto 124) o por otros medios (por ejemplo, como una sustancia administrada por vía oral). En algunos ejemplos, el aditivo se añade al LCR después de que el LCR se ha extraído del sitio 112 de tratamiento. El aditivo puede servir para varios propósitos, que incluyen pero no se limitan a mejorar la efectividad del sistema 102 de tratamiento (por ejemplo, haciendo que un material se filtre más fácilmente mediante un filtro del sistema 102 de tratamiento), aumentando la seguridad del procedimiento, mejorar la salud del paciente u otros fines. Por ejemplo, el aditivo puede ser un fármaco de unión, una molécula, una sal, u otro material de unión. El aditivo aglutinante puede unirse preferentemente a ciertos materiales diana dentro del LCR para modificar la forma en que el material interactúa con el sistema 102 de tratamiento.

Por ejemplo, el aditivo de unión puede unirse preferentemente a un material diana (por ejemplo, una proteína o citocina), provocando que la diana aumente de tamaño o se precipite, haciendo que la diana sea más fácil de extraer mediante un filtro del sistema 102 de tratamiento. El aditivo puede estar configurado para cambiar una propiedad dieléctrica de la diana para hacer que la diana sea filtrada más o menos fácilmente por un filtro del sistema 102 de tratamiento. Se da al aditivo una cantidad particular de tiempo para trabajar o interactuar de otro modo con la diana antes de pasar a la siguiente etapa. Por ejemplo, puede haber un período de espera después de que el aditivo se haya introducido en el LCR para dar tiempo al aditivo para unirse o modificar de otro modo el objetivo antes de que el LCR se filtre o procese de otro modo.

En algunos ejemplos, un aditivo tiene propiedades específicas (por ejemplo, tamaño, masa, constante dieléctrica, magnetismo, etc.), que pueden usarse de modo que se oriente a dianas particulares (por ejemplo, orientándose química o biológicamente a una proteína o alguna otra etiqueta). Las moléculas de aditivo pueden unirse a la partícula objetivo, por lo que la partícula objetivo es más fácilmente separable del LCR. Por ejemplo, la molécula de aditivo puede hacer que la partícula de interés sea más grande, por lo que la combinación de aditivo-objetivo puede separarse más fácilmente mediante filtración por exclusión de tamaño. La combinación de aditivo-objetivo puede ser más pesada para estimular la separación por filtración centrífuga (por ejemplo, como se describe anteriormente). La combinación aditivo-objetivo puede tener propiedades dieléctricas alteradas, haciéndola más fácil de separar utilizando el procedimiento de separación dieléctrica.

Como un ejemplo particular, un profesional de la salud puede desear extraer una proteína objetivo, e introducir un aditivo de micropartículas o nanopartículas de oro en el LCR. El aditivo puede tener una etiqueta (por ejemplo, una etiqueta química) para el objetivo. El aditivo puede entonces adherirse al objetivo, haciendo que la combinación aditivo-objetivo sea más grande o se filtre más fácilmente. La combinación aditivo-objetivo ahora más grande se elimina más fácilmente.

Un sistema 102 de tratamiento puede incluir un sistema de premezcla en el que el aditivo se mezcla con el LCR. El sistema de premezcla puede configurarse para hacer que el aditivo se mezcle con el LCR y reaccione con el objetivo. El sistema de premezclado se puede configurar con parámetros particulares, como una temperatura, presión u otras condiciones particulares. El sistema de premezcla puede configurarse de manera que se permita que el aditivo reaccione con el objetivo durante un período de tiempo particular antes de que el LCR abandone el sistema. La combinación aditivo-objetivo puede luego moverse a través del sistema y eventualmente filtrarse (por ejemplo, usando un filtro sin salida).

En algunos ejemplos, la combinación de aditivo-diana separada se deposita en una bolsa de desechos. La combinación de aditivo-objetivo puede separarse del LCR en la bolsa de residuos (por ejemplo, porque la combinación de aditivo-objetivo se hundió hasta el fondo de la bolsa de residuos) y el LCR de la bolsa de residuos puede reciclarse.

en el sistema 100. Por ejemplo, el LCR puede volver a añadirse a una entrada del sistema 102 de tratamiento y procesarse de nuevo.

- 5 En algunos ejemplos, el aditivo incluye nanoperlas magnéticas configuradas para capturar moléculas, patógenos, gérmenes, toxinas u otras dianas particulares. Por ejemplo, las nanoperlas magnéticas pueden recubrirse con opsonina humana manipulada (lectina de unión a manosa), que puede capturar una amplia variedad de objetivos. Una vez que el aditivo se une al objetivo, la combinación aditivo-objetivo puede separarse del LCR usando un imán.

Sistemas combinados

- 10 Puede haber múltiples subbucles divididos (en paralelo o en serie) que tienen diferentes tratamientos y se recombinan según sea necesario. Los diferentes bucles pueden permitir un tratamiento diferente. Por ejemplo, un bucle puede configurarse para usar luz ultravioleta para matar bacterias y luego el fluido pasa a través de un subbucle diferente configurado para calentar el fluido para ralentizar la reproducción de hongos y luego enfriar el LCR antes de que se devuelva al sujeto. La vibración de la unidad 226 de tratamiento puede desalentar la obstrucción, la coagulación, la formación de coágulos, y el asentamiento en la unidad 226 de tratamiento.

- 15 Se pueden usar múltiples sistemas para proporcionar mejoras incrementales al LCR antes de la filtración. Por ejemplo, el filtrado con un hidrociclón y técnicas de separación dieléctrica puede eliminar un porcentaje de las moléculas objetivo, y la cantidad restante se elimina mediante un sistema TFF. Aunque no necesariamente elimina la necesidad de un sistema de filtrado, el hidrociclón y la separación dieléctrica pueden eliminar una cantidad de partículas objetivo (u otras) para mejorar el rendimiento de un sistema de tratamiento.

Objetivos

- 20 Las dianas pueden ser cualquier tipo de biomarcador, cuya eliminación está o puede estar asociada con resultados de salud particulares para el individuo. La diana puede ser un organismo conocido o que se presume causa una enfermedad o afección de salud particular, tal como meningitis. Las dianas pueden ser metástasis. Las dianas pueden ser cápsulas de polisacárido. Por ejemplo, algunos gérmenes, como *Cryptococcus* y *Neisseria meningitidis*, se encapsulan en una cápsula de polisacárido. Después de que el germen arroja la cápsula, la cápsula puede suspenderse dentro del LCR. Tanto el germen como la cápsula pueden ser objeto de eliminación. Si bien el germen puede ser un objetivo principal, la cápsula es relativamente grande y puede causar obstrucciones problemáticas en algunos filtros. Como otro ejemplo, pueden dirigirse proteínas de ácido fibrilar glial. Estas proteínas pueden ser un marcador de la diferenciación astrocítica en pacientes con glioblastoma cerebral. También se pueden eliminar otros marcadores de diseminación del LCR del glioblastoma.

- 30 Hay una serie de citocinas que se han visto implicadas en la inflamación en la lesión cerebral aguda y la lesión cerebral crónica, que también pueden ser dianas. Al igual que en otros procesos de enfermedad, la etapa temprana de la inflamación puede facilitar la curación, pero la inflamación que aumenta con el tiempo y se vuelve "crónica" puede tener efectos graves a largo plazo en la cognición y la salud mental en general.

- 35 Los ejemplos pueden permitir la filtración de citocinas, tal como TNF- α , interleucinas y otras citocinas del LCR de un cerebro comprometido. Al disminuir activamente la carga de citocinas, durante una inflamación crónica, la salud general del cerebro mejoraría significativamente. Sería importante proteger la eliminación de sustancias en el intervalo de 25 kDa a 80 kDa en el lado de la filtración.

- 40 Los ejemplos de citocinas y otras proteínas que pueden resultar dianas pueden incluir, pero con limitación, EGF, Eotaxina, E-selectina, ligando fas, FGF2, Flt3 lig, fractalcina, G- LCR, GM- LCR, GRO, ICAM IFN α 2, IFN γ , IL10, IL12p40, IL12p70, IL13, IL15, IL17, IL1 α , IL1 β , IL1 α , IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, integrinas, IP10, L-selectina, MCP1, MCP3, MDC, MIP1 α , MIP1 β , PDGF-AA, PDGF-AAAB, P-selectina, RANTES, sCD40L, sIL2R, TGF α , TNF, TNF β , VCAM, VEGF, y otros. La unidad 226 de tratamiento puede estar configurada para capturar y absorber citocinas en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 kDa en el cual residen la mayoría de las citocinas.

- 45 Dentro de la presente divulgación, las referencias de conexión (por ejemplo, adhesión, acoplamiento, conexión, y unión) pueden incluir miembros intermedios entre una colección de componentes y el movimiento relativo entre componentes. Tales referencias no necesariamente inferen que dos componentes estén conectados directamente y en relación fija entre sí. Los dibujos ejemplares tienen únicamente fines ilustrativos y las dimensiones, posiciones, orden y tamaños relativos reflejados en los dibujos adjuntos pueden variar.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema (100) para tratar líquido cefalorraquídeo (LCR) de un individuo humano o animal, comprendiendo el sistema:
 - un catéter multilumen (204) que incluye un lumen de entrada y un lumen de salida;
 - 5 un sistema de tratamiento (102) incluyendo un filtro de flujo tangencial acoplado al catéter multilumen (204), estando el filtro de flujo tangencial en comunicación de fluido con el lumen de entrada y estando en comunicación de fluido con el lumen de salida;
 - una bomba (222) configurada para extraer un volumen de líquido cefalorraquídeo (202) del individuo humano o animal y transferir el volumen de líquido cefalorraquídeo (202) al filtro de flujo tangencial a lo largo del lumen de entrada;
 - 10 en el que el filtro de flujo tangencial está configurado para filtrar el volumen de líquido cefalorraquídeo (202) en un permeado y un retenido;
 - en el que la bomba (222) está configurada para devolver al menos una porción del permeado al individuo humano o animal a lo largo del lumen de salida; y
 - 15 en el que el sistema (228) está configurado además para aumentar la tasa a la que el volumen de líquido cefalorraquídeo (202) pasa a través del filtro de flujo tangencial por la desviación de una porción del permeado de vuelta a través del filtro de flujo tangencial.
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que el sistema de tratamiento (102) incluye una válvula (234) y una trayectoria de retroalimentación (236) para aumentar el caudal a través del filtro de flujo tangencial.
- 20 3. El sistema de la reivindicación 2, en el que la unidad de procesamiento (228) está configurada para controlar la operación de la válvula (234).
4. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, incluyendo además uno o más sensores (224) para medir una característica del volumen de líquido cefalorraquídeo.
5. El sistema de la reivindicación 4, en el que la característica medida es una diferencia entre un caudal al que se está extrayendo líquido de un sitio de tratamiento (112) y un caudal al que se está devolviendo líquido al sitio de tratamiento (112).
- 25 6. El sistema de la reivindicación 4, en el que la característica es la relación entre el volumen de permeado y el volumen de retenido.
7. El sistema de la reivindicación 4, en el que la unidad de procesamiento está configurada para actualizar un parámetro de un conjunto de parámetros de operación con base en la característica medida en respuesta a la determinación de que la característica medida pasa un umbral predeterminado.
- 30 8. El sistema de la reivindicación 7, en el que el parámetro incluye el caudal de flujo de entrada.
9. El sistema de la reivindicación 7 u 8, en el que el parámetro incluye el caudal de flujo de salida.
10. El sistema de la reivindicación 1, en el que la bomba (222) está configurada para extraer el volumen de líquido cefalorraquídeo (202) del individuo humano o animal a un primer caudal y la bomba (222) está configurada para devolver al menos la porción del permeado al individuo humano o animal a un segundo caudal diferente del primer caudal.
- 35 11. El sistema de la reivindicación 1, comprendiendo además un miembro de inactivación (232, 500) acoplado al filtro de flujo tangencial.
12. El sistema de la reivindicación 11, en el que el miembro de inactivación incluye un miembro de calentamiento (232).
13. El sistema de la reivindicación 11 o 12, en el que el miembro de inactivación incluye un miembro de refrigeración (232).
14. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en el que el miembro de inactivación incluye un miembro de radiación ultravioleta (500).
- 45 15. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 11-14, en el que el miembro de inactivación está configurado para inactivar un microorganismo diana.

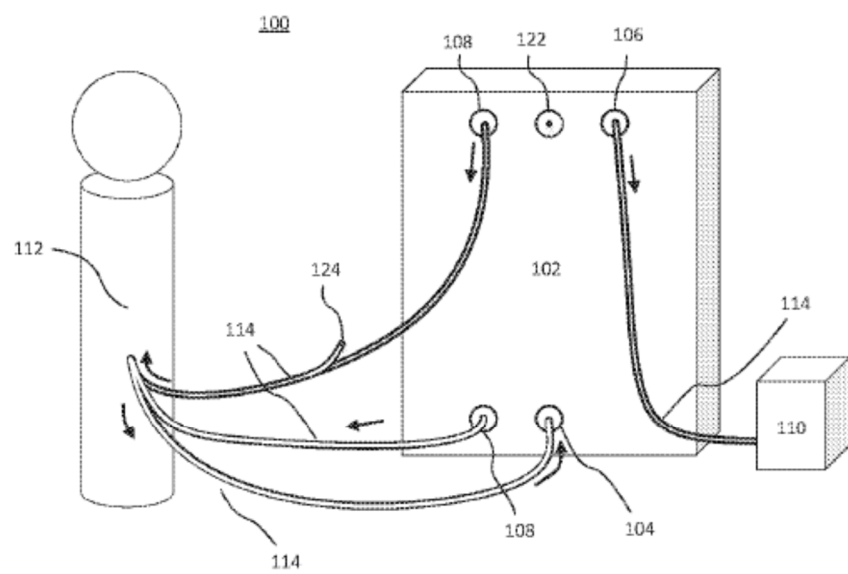


FIG. 1

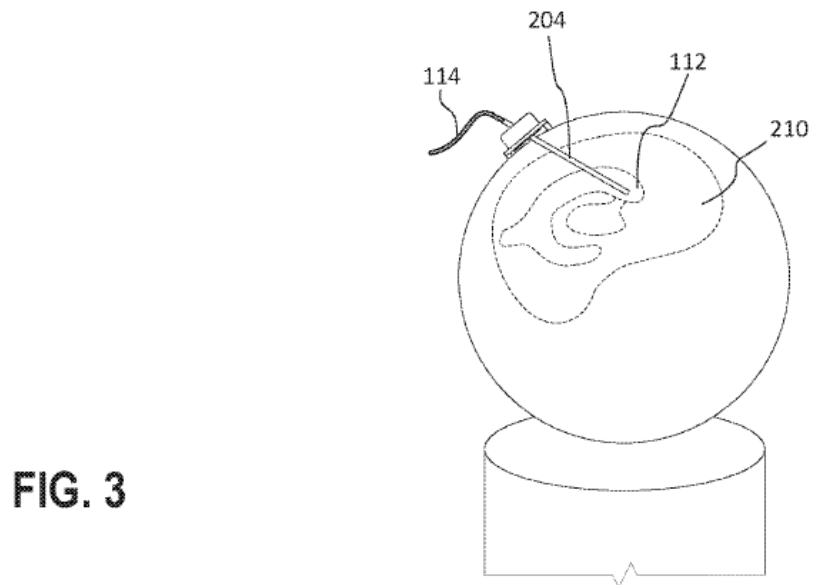
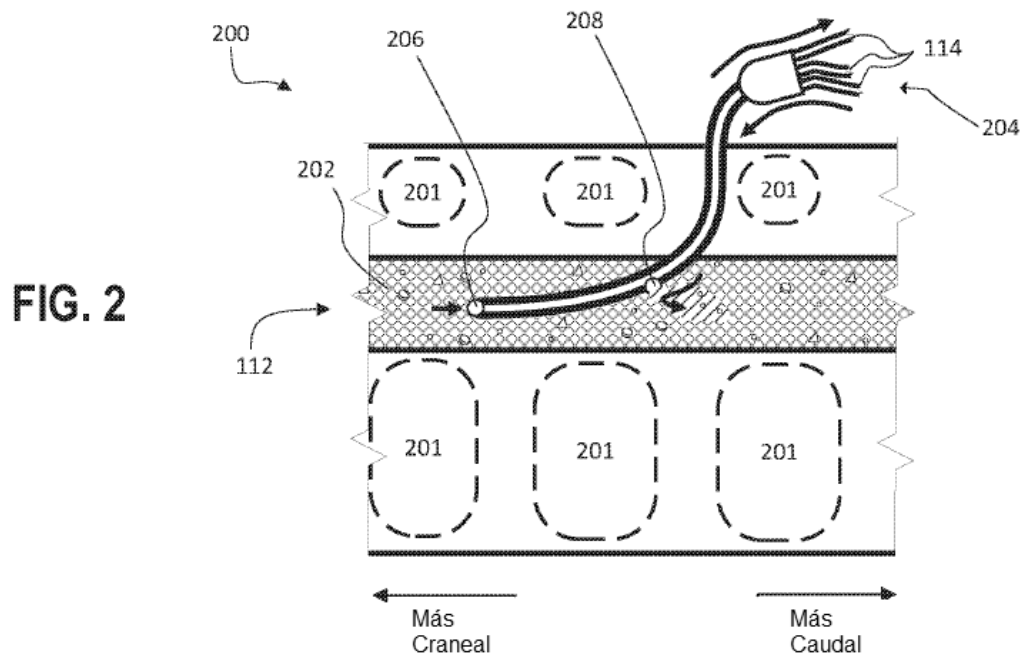


FIG. 4

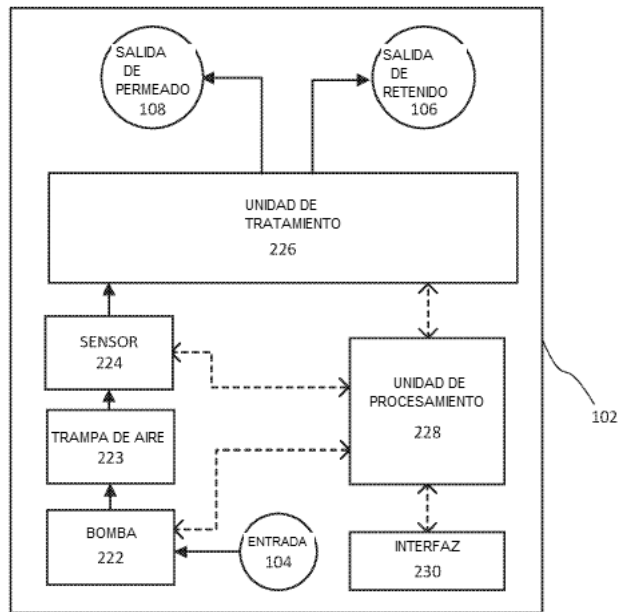
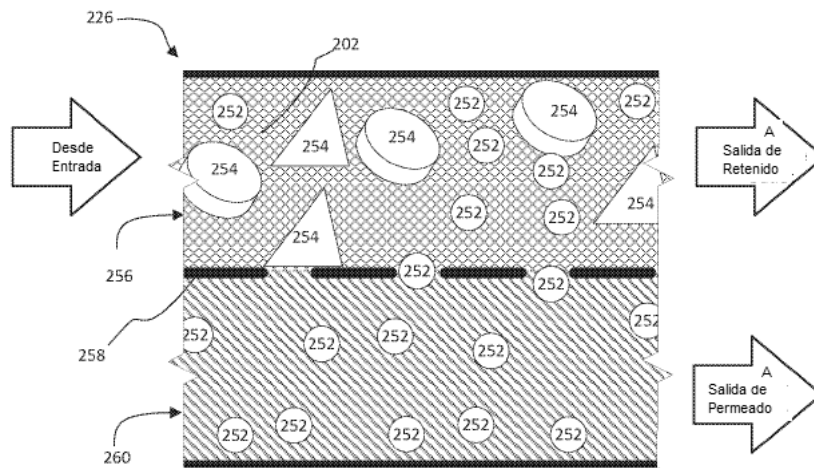


FIG. 5



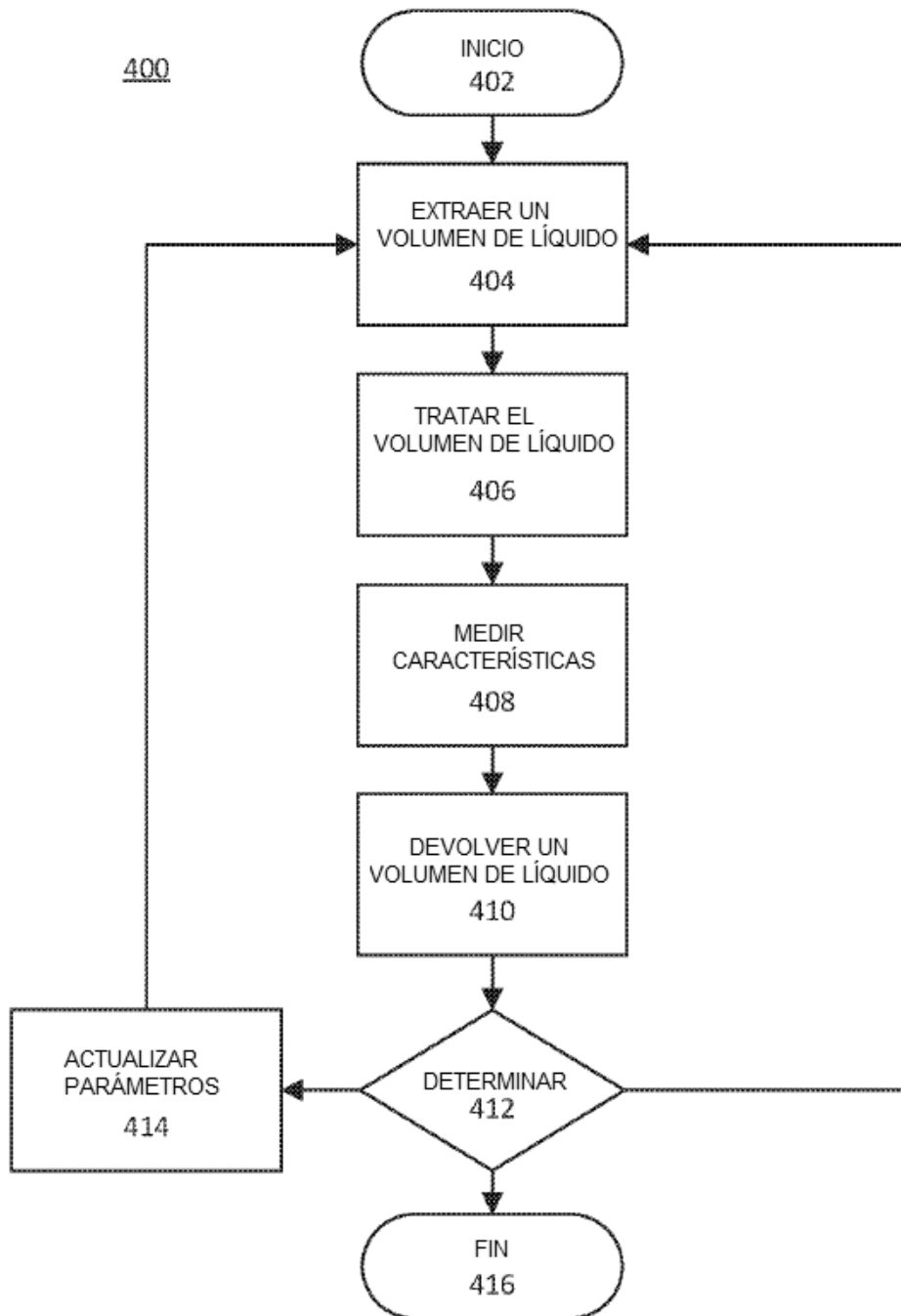
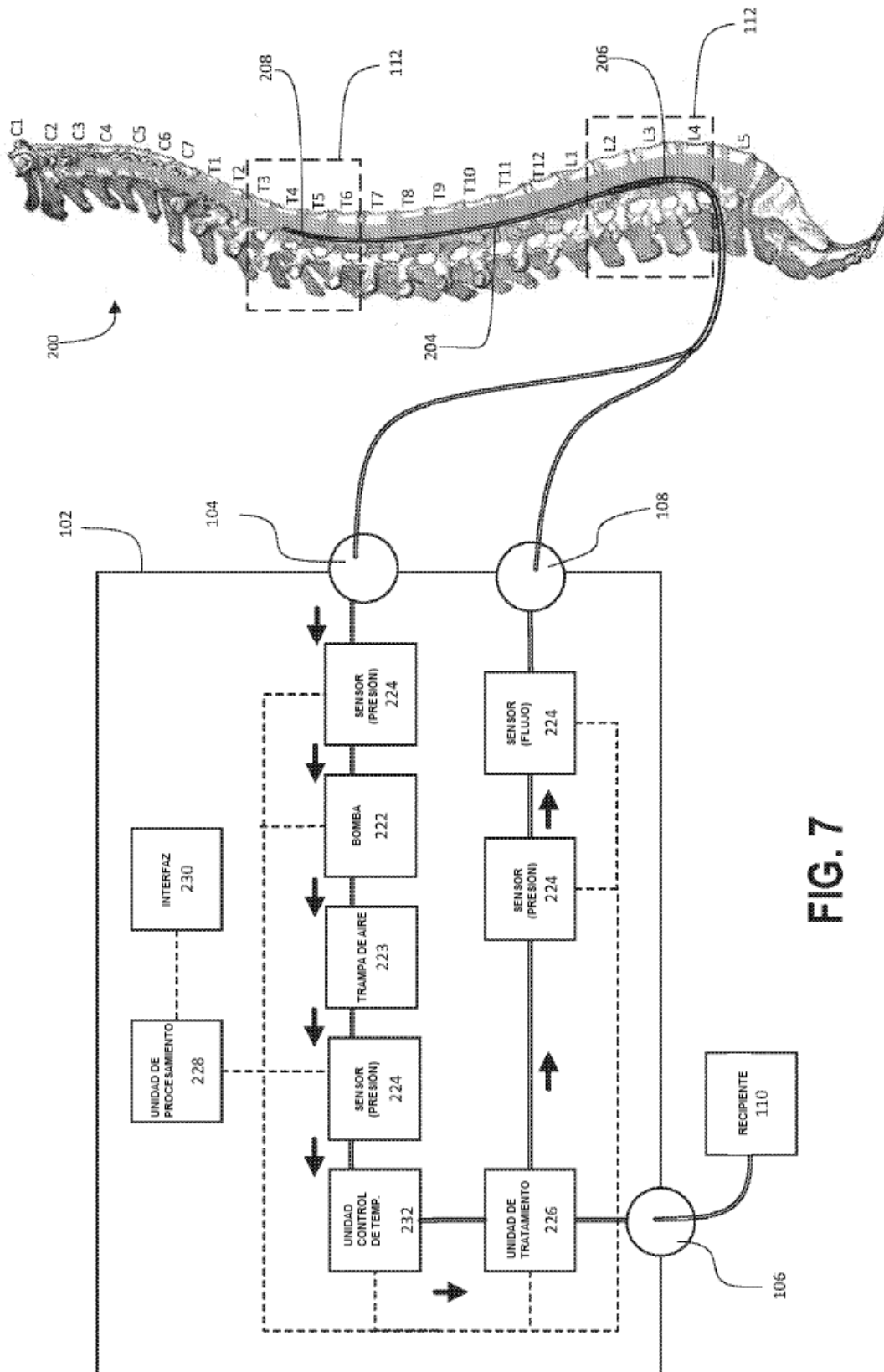


FIG. 6



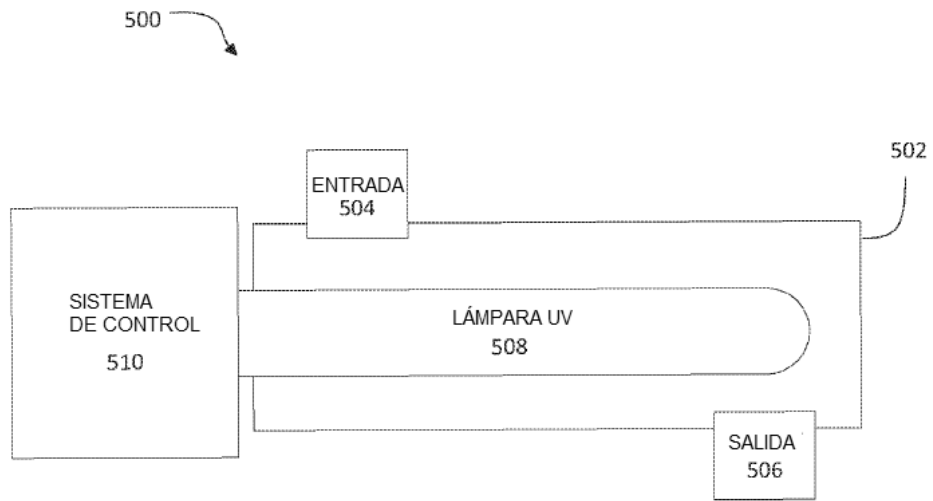


FIG. 8

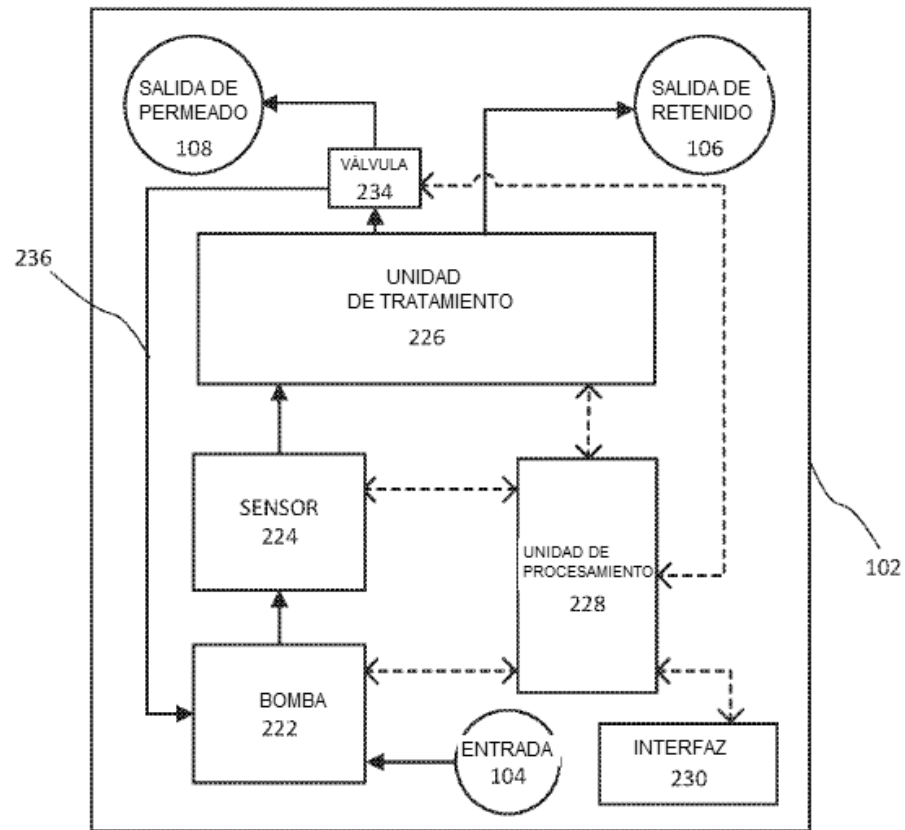


FIG. 9

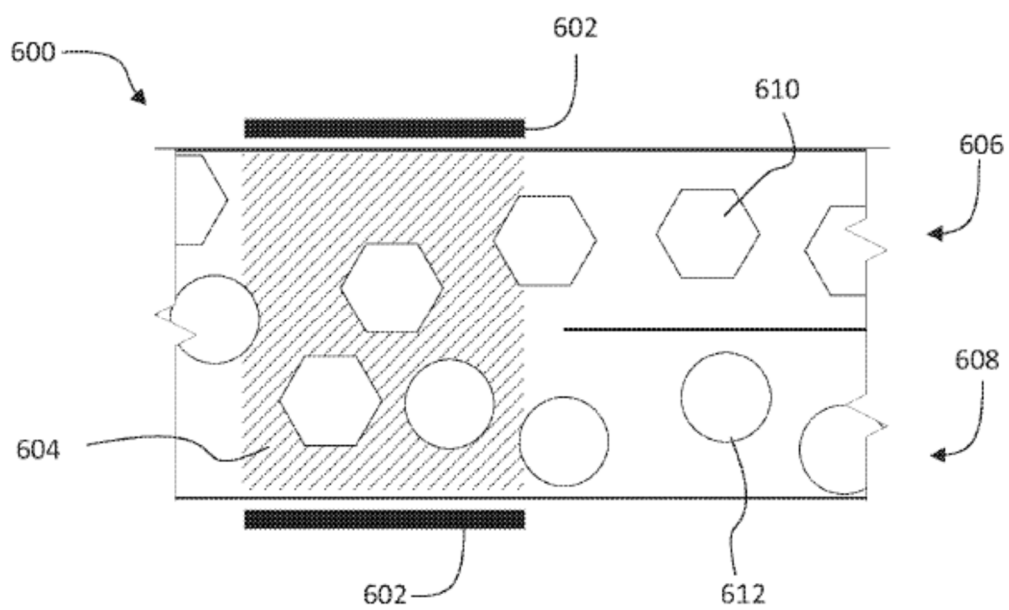


FIG. 10

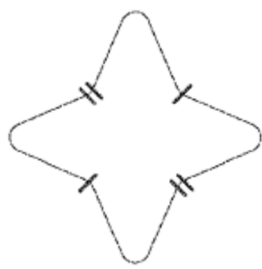


FIG. 11

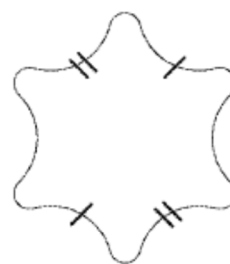


FIG. 12

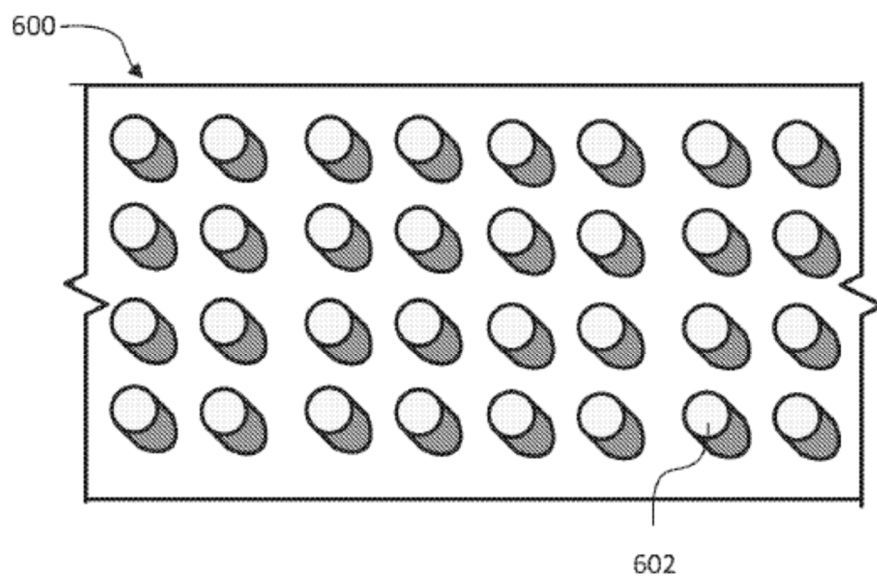


FIG. 13

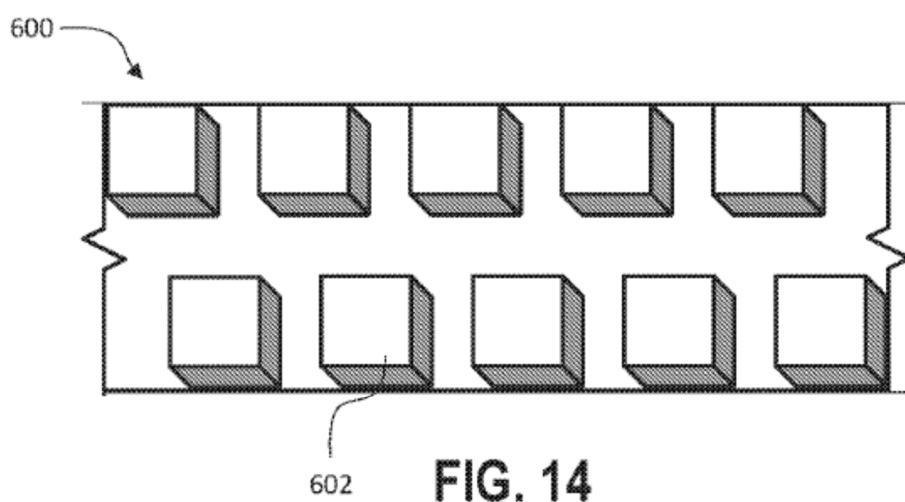


FIG. 14

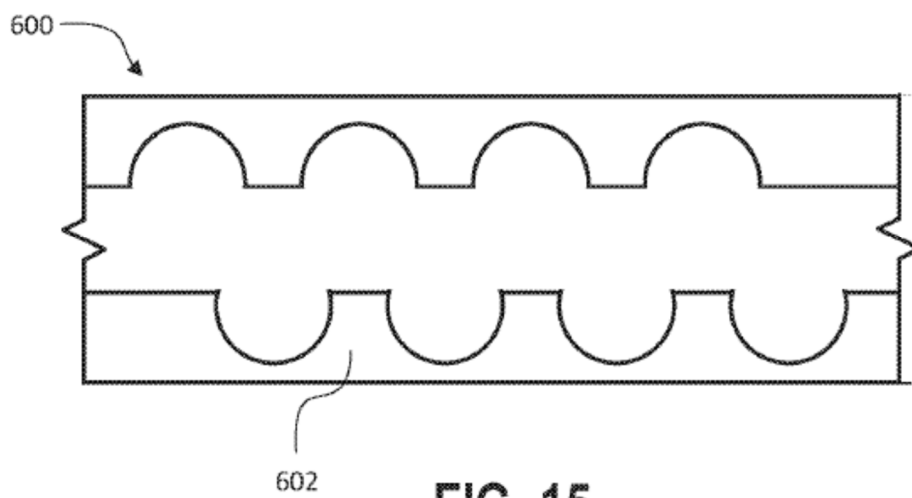


FIG. 15

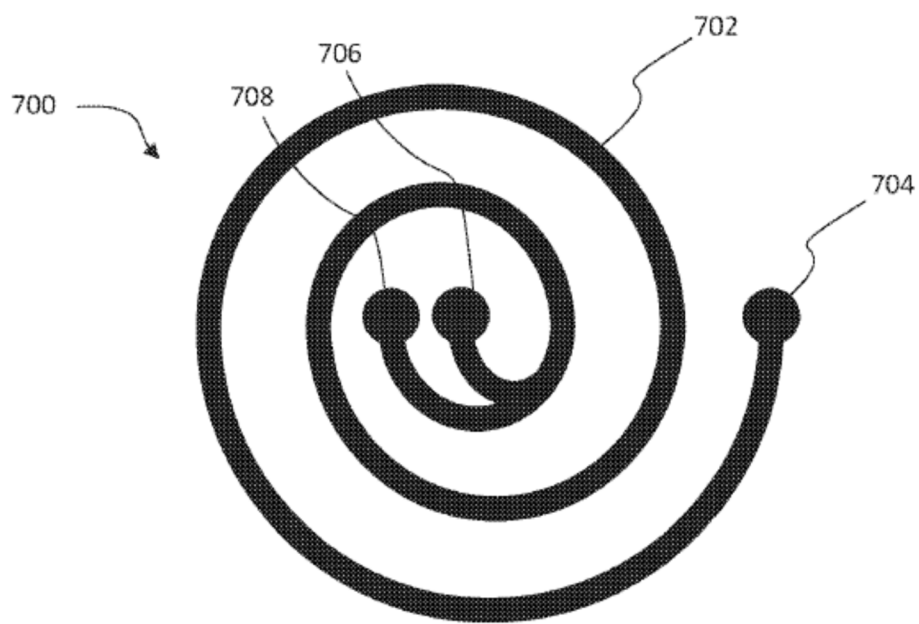


FIG. 16

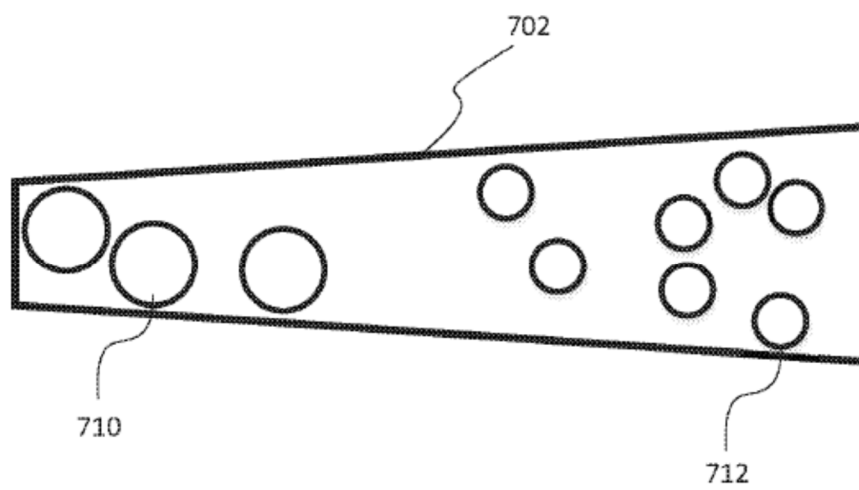


FIG. 17