



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 304**

51 Int. Cl.:

B01J 20/26 (2006.01)

B01D 15/00 (2006.01)

B01J 20/00 (2006.01)

B01J 20/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00922871 .9**

96 Fecha de presentación : **26.04.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1110602**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2001**

54 Título: **Materiales para eliminar cannabinoides y columnas para la eliminación de cannabinoides con el uso de los mismos.**

30 Prioridad: **28.04.1999 JP 11-121555**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2009

73 Titular/es: **TORAY INDUSTRIES, Inc.**
2-1, Nihonbashi Muromachi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP

72 Inventor/es: **Masuko, Sanae;**
Yokoyama, Akira;
Moriyama, Kazuhiro y
Maruyama, Ikuro

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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

Materiales para eliminar cannabinoides y columnas para la eliminación de cannabinoides con el uso de los mismos.

5 La presente invención se refiere a un material de eliminación de cannabinoides y a una columna de eliminación de cannabinoides en la que se emplea. En particular, al permitir que se eliminen cannabinoides de la sangre humana, la invención se emplea convenientemente en aplicaciones para mejorar la septicemia y otras afecciones médicas de este tipo, o en aplicaciones para mejorar síntomas de hipotensión causados por concentraciones aumentadas de cannabinoides en la sangre de 500 pg/ml o superiores y, especialmente, de 1 ng/ml o superiores.

10 Se ha hecho evidente que los cannabinoides, que pueden denominarse marihuana endógena, pueden inducirse/expresarse por medio de lipopolisacárido (en lo sucesivo abreviado como LPS). Se dice que los cannabinoides causan síntomas psiconeurológicos (modificación de la conciencia, etc.) mediante receptores CB1 expresados en el cerebro y que también causan hipotensión e inmunodeficiencia mediante CB1 y CB2 expresados de forma periférica. Una publicación reciente (The FASEB Journal, Vol. 28: 1035 1998) describe el hecho de que el LPS, por actuación sobre plaquetas y macrófagos, provoca la expresión y liberación de 2-araquidonilglicerol y anandamida, que son respectivamente tipos de cannabinoides, y esto provoca un choque hipotensivo. Además, en un modelo de endotoxemia en rata, se ha demostrado que el choque hipotensivo puede prevenirse mediante el bloqueo de cannabinoides basado en antagonistas del receptor CB1. Por estas razones, puede concluirse que los cannabinoides desempeñan un papel importante en el choque por endotoxinas.

Por consiguiente, puede esperarse que la eliminación de cannabinoides sea eficaz en la mejoría del choque hipotensivo producido por cannabinoides (marihuana endógena).

25 El control de muestras de orina para metabolitos de marihuana exógena se describe en los documentos US 5.137.626 y US 4.680.120. El documento US 5.137.626 describe el empaquetado de cromatografía de fase unida que contiene una sulfonilazida injertada a silicio a través de una cadena lateral de fase inversa que es capaz de aislar THC-COOH de la orina. El documento US 4.680.120 también describe una fase unida para aislar THC-COOH, proporcionándose la fase unida por el producto de reacción sin carboxilo obtenido de la reacción del gel de sílice o vidrio de tamaño de poro controlado con ciertos silanos de carboalcoxialquilo.

La presente invención tiene como su objetivo proporcionar un material para eliminar los cannabinoides que causan dicha hipotensión e inmunodeficiencia, etc., junto con una columna de eliminación en la que se emplea este material.

35 Para resolver el problema mencionado anteriormente, en un primer aspecto la presente invención proporciona un material para usar en el tratamiento de un paciente que padece una septicemia o hipotensión por eliminación extracorporal, de la sangre o del plasma del paciente, de cannabinoides endógenos por contacto de la sangre o del plasma con el material, en el que el material es una sustancia con grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno y que también tiene grupos funcionales hidrofóbicos seleccionados de grupos alquilo con 10 o más átomos de carbono y anillos aromáticos, inmovilizada sobre un soporte insoluble en agua. En un segundo aspecto la presente invención proporciona un uso de un material en la fabricación de una columna para el tratamiento de un paciente de acuerdo con la reivindicación 12.

Se describirán ahora realizaciones preferidas de la invención.

45 La presente invención ofrece un material para usar en el tratamiento de un paciente que padece una septicemia o hipotensión, permitiendo que se eliminen extracorporalmente cannabinoides endógenos de la sangre o del plasma mediante el material. En la presente invención, el término "cannabinoides" se refiere a cannabinoides conocidos en general y denota sustancias capaces de unirse con receptores de cannabinoides (CB1 y CB2), incluyendo cannabinoides derivados de la marihuana y cannabinoides endógenos. Aunque no existen limitaciones particulares, pueden citarse como ejemplos anandamida (araquidoniletanolamida), 2-araquidonilglicerol (en lo sucesivo abreviado como 2-AG), canabinol, canabidiol, Δ^9 -tetrahidrocanabinol, levonantranol, nabilona, clorhidrato de 6-S-[3(R),6 α ,6 α ,9 α ,10 α]-(-)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidro-6-metil-3-(1-metil-4-fenilbutoxi)-1,9-fenantridinodiol-1-acetato y mono-metanosulfonato de R-(+)-(2,3-hidro-5-metil-3-[4-morfolinilmetil]pirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxalin-6-il(1-naftalenil)naftanona. 55 Además, también se incluyen células que incorporan cannabinoides, por ejemplo, plaquetas y macrófagos, etc. De nuevo, se incluyen cannabinoides unidos a lípidos, albúmina y otros componentes del suero de este tipo.

60 Como ejemplos de lípidos que se unen a cannabinoides existen lípidos sencillos, que son simplemente los ésteres de alcoholes y ácidos grasos, y lípidos complejos que comprenden, por ejemplo, fosfolípidos y lipoproteínas (quilomicrones, VLDL, LDL, HDL, VHDL).

Son ejemplos, usados de acuerdo con la presente invención, de los grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno, grupos funcionales catiónicos, grupos carboxilo, grupos éster de sulfato, grupos ácido sulfónico, grupos ácido fosfórico, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos aldehído, grupos carbonilo, enlaces urea y enlaces tiourea.

65 Son ejemplos de grupos funcionales catiónicos grupos amino primarios, grupos amino secundarios, grupos amino terciarios, grupos imino, grupos amonio cuaternario y grupos amida.

ES 2 325 304 T3

Son ejemplos de grupos funcionales hidrofóbicos grupos alquilo y grupos aromáticos.

Se usan convenientemente como el material de soporte insoluble empleado en la presente invención polímeros sintéticos tales como poliestireno, polipropileno, poliamida, poliimida, compuestos de polivinilo aromáticos, poliéster, polimetilmetacrilato, polisulfona, polietileno, alcohol polivinílico y politetrafluoroetileno y polímeros naturales incluyendo celulosa, colágeno, quitina, quitosana, dextrano y derivados de los mismos. Además, también se usan convenientemente materiales que comprenden un metal, cerámico, vidrio u otro material inorgánico de este tipo recubierto con un polímero adecuado y en el que la superficie se ha modificado directamente.

El material usado de acuerdo con la presente invención puede adoptar la forma de fibra, fibra hueca, perlas, película plana o polvo, etc., pero se prefiere particularmente un material en forma de fibra, fibra hueca o perla adecuado para la circulación extracorporeal de sangre completa, que se hace circular en una columna sin separar los glóbulos sanguíneos y el plasma. Para aumentar el porcentaje de adsorción, se prefiere un material poroso de área de contacto grande. Además en el caso de perlas, éstas deberían mostrar una escasa pérdida de presión cuando se empaquetan en una columna y tiene un área superficial grande, de modo que se prefieren perlas de diámetro en el intervalo de 50-1000 μm , prefiriéndose adicionalmente con un diámetro en el intervalo de 200-700 μm .

No existen limitaciones particulares sobre los componentes de un material de fibra pero se usa preferiblemente fibra de poliestireno, fibra de poliestireno reticulado, fibra de copolímero de ácido acrílico/acrilonitrilo o fibra de alcohol polivinílico que contiene grupos carboxilo, en el sentido de que la introducción de grupos funcionales es particularmente sencilla. Además, desde el punto de vista de la procesabilidad y durabilidad, se usa preferiblemente la denominada fibra del tipo islas en un mar, en la que se logra un refuerzo por el componente de las islas, por ejemplo, un fibra del tipo islas en un mar que emplea poliestireno como el componente del mar y, por ejemplo, polipropileno como el componente de las islas.

En relación con el área superficial del material de fibra, suponiendo que se va a usar en la circulación extracorporeal, se prefiere un material que tenga un área superficial en el intervalo de 0,1-100 m^2/g . El área superficial se mide mediante el método BET.

Las referencias en este documento a una sustancia fisiológicamente activa se refieren, por ejemplo, a un polipéptido, polisacárido o ácido nucleico y, son ejemplos específicos, polimixina, vancomicina, actinomisina, viomisina, albúmina y proteína A. La polimixina es un antibiótico producido por *Bacillus polymyxa* y existen tipos tales como polimixina A, polimixina B, polimixina D y polimixina E. Tiene una acción antimicrobiana frente a bacterias gram-negativas.

La adsorción de cannabinoides está fuertemente influenciada por la concentración de cannabinoides y por las proporciones del soporte con respecto a la solución de cannabinoides. La adsorción de cannabinoides se expresa mediante el porcentaje de adsorción, en términos de 50 mg de material en forma de fibra o de 200 μl de material en forma de perlas, cuando la reacción se realiza a 37°C durante 2 horas con 1 ml de suero humano normal al que se añade una concentración de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de cannabinoides. Para determinar el porcentaje de adsorción de cannabinoides, se mide el canabinoide que se ha adsorbido sobre el soporte después de la elución del soporte, o se mide el canabinoide restante en el suero. Como resultado, basándose en 50 mg de material en forma de fibra o 200 μl en forma de perlas, se prefieren materiales que adsorben y eliminan al menos 200 ng (20%) del canabinoide y se prefieren adicionalmente los que adsorben y eliminan al menos 300 ng (30%) del canabinoide.

Pueden eliminarse cannabinoides endógenos haciendo pasar un líquido de tratamiento que contiene el canabinoide a través de una columna empaquetada con el material de eliminación de cannabinoides mencionado anteriormente. Como el líquido de tratamiento, se usa sangre o plasma en el que está presente el canabinoide. Con respecto al método de eliminación, en el caso de una columna en la que, por ejemplo, el material usado de acuerdo con la presente invención tiene la forma de un tejido y se empaqueta en la columna enrollado alrededor de un eje central, se prefiere en términos de adsorción eficaz del canabinoide, un método de eliminación del canabinoide por introducción del líquido de tratamiento que contiene el canabinoide en el interior del eje central y haciéndolo fluir desde los orificios formados en el eje central hacia el exterior.

El material usado de acuerdo con la presente invención puede eliminar favorablemente cannabinoides y puede emplearse convenientemente en aplicaciones tales como la mejoría de una presión sanguínea reducida mediante el uso en la circulación extracorporeal, en el caso de pacientes que muestren síntomas de hipotensión en los que las concentraciones sanguíneas de cannabinoides sean de 500 pg/ml o más, en particular, de 1,0 ng/ml o más.

Ejemplos

A continuación, se proporciona una descripción más detallada de realizaciones de la invención con referencia a Ejemplos. El método para medir el porcentaje de adsorción de cannabinoides se proporciona a continuación. Se usaron anandamida y 2-araquidonilglicerol (en lo sucesivo abreviado como 2-AG) como los cannabinoides en todos los ejemplos.

Usando 50 mg del material cuando estaba en forma de fibra y 200 μl cuando estaba en forma de perlas, se realizó la reacción a 37°C durante 2 horas con 1 ml de suero humano normal al que se había añadido anandamida o 2-AG a una concentración de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y después el soporte se lavó minuciosamente con solución salina fisiológica. Después

ES 2 325 304 T3

de eso, el componente de agua se eliminó completamente y se realizó una inmersión durante 1 hora a temperatura ambiente en 500 μ l de etanol en el caso de material en forma de fibra o 1,8 ml de etanol en el caso de perlas, y se eluyó la anandamida o el 2-AG. Se analizaron 20 μ l de esta solución de etanol mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en fase inversa. La columna usada era una columna de Tosoh Corporation TSK-GEL ODS-80TM (4,6 mm ID x 15 cm) y el disolvente empleado era una solución de acetonitrilo: H_3PO_4 al 8,5% = 9:1. Se realizó la elución a un caudal de 1 ml/minuto y el área del pico de la anandamida o del 2-AG se comparó con las áreas de picos de anandamida o 2-AG patrón y se calculó la cantidad de anandamida o 2-AG en el líquido eluido del soporte.

Cuando la concentración era baja, se realizó un secado hasta que se obtuvo un sólido usando una centrifuga de tipo vacío, después se realizó de nuevo la disolución en una pequeña cantidad de etanol y se llevó a cabo el análisis mediante HPLC. Por ejemplo, cuando se usaron perlas, se secó hasta que se obtuvo un sólido 1 ml de líquido de elución de etanol, después se realizó una disolución en 200 μ l de etanol y se analizaron 20 μ l por HPLC.

Ejemplo 1

Adsorción mediante un soporte en el que se ha inmovilizado una sustancia fisiológicamente activa

50 g de una de fibra compuesta de tipo islas en un mar (número de islas 16, finura de fibra 2,6 denier, resistencia a tracción 2,9 g/d, alargamiento del 50%, número de filamentos 42), en la que el componente de las islas comprendía 50 partes en peso de polipropileno (Mitsui “Nobrene” J3HG) y el componente del mar comprendía una mezcla de 46 partes en peso de poliestireno (“Styron” 666) y 4 partes en peso de polipropileno (Sumitomo “Nobrene” WF-727-F), se sumergieron en una solución mixta que consistía en 113 g de N-metilol-a-cloroacetamida, 750 g de nitrobenzono, 750 g de ácido sulfúrico al 98% y 1,61 g de paraformaldehído, y la reacción se realizó a 10°C durante 2 horas. Después de eliminar la fibra del líquido de reacción y de lavar con 1300 g de nitrobenzono, se lavó entonces con 1000 ml de agua y se realizó la neutralización con 31,3 ml de una solución de NaOH al 25%. A continuación, la fibra se lavó con 1250 ml de metanol y, por último, se realizó un lavado con agua templada.

A la fibra cloroacetamidometilada obtenida de este modo se le añadió una solución formada por disolución de 1,25 g de polimixina B (producida por DUMEX) en 800 ml de agua junto con 31,1 ml de NaOH 0,1 N, después se realizó una agitación durante 1 hora y se realizó la reacción de inmovilización. Después de lavar la fibra reaccionada tres veces con 800 ml de ácido clorhídrico 0,077 N, se realizó un lavado tres veces con 800 ml de agua y se obtuvo polimixina inmovilizada en fibra. Se descubrió que la cantidad de polimixina inmovilizada era de 6 mg/g mediante un método de análisis de aminoácidos.

La fibra obtenida de este modo se esterilizó a vapor, se cortó en 50 mg y después se calculó el porcentaje de adsorción de anandamida o 2-AG de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

La anandamida o el 2-AG presente en el suero se adsorbía y se eliminaba bien por medio de un soporte sobre el que se había inmovilizado una sustancia fisiológicamente activa.

Ejemplo 2

Adsorción por medio de soportes hidrofóbicos que poseen grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno y grupos funcionales con 10 o más carbonos

Usando en cada caso 200 μ l de perlas de agarosa reticulada que tenían grupos alquilo representados por $-C_3H_{11}$, $-C_8H_{17}$, $-C_{10}H_{21}$ o $-C_{12}H_{25}$ o 50 mg fibra de tereftalato de polietileno (en lo sucesivo denominado solamente como poliéster), se calculó el porcentaje de adsorción de anandamida o 2-AG de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

La anandamida o el 2-AG presente en el suero se adsorbía y eliminaba bien por medio de los soportes hidrofóbicos que poseían grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno y grupos alquilo con diez o más carbonos.

Ejemplo 3

Adsorción mediante un soporte en forma de fibra que contiene grupos amino, enlaces urea y anillos aromáticos

Una fibra compuesta del tipo islas en un mar como se describe en la Patente de Estados Unidos US 4.661.260 (finura 2,6 denier, número de islas 16), que comprendía 50 partes en peso del componente del mar (una mezcla de 46 partes en peso de poliestireno y 4 partes en peso de polipropileno) y 50 partes en peso del componente de las islas (polipropileno), se hizo reaccionar a 20°C durante 1 hora con una solución mixta de 50 g de N-metilol- α -cloroacetamida, 400 g de nitrobenzono, 400 g de ácido sulfúrico al 98% y 0,85 g de paraformaldehído. Después, la fibra se lavó con nitrobenzono y la reacción se detuvo por introducción en agua. Después de eso, la fibra se lavó adicionalmente con metanol y con agua templada y se obtuvo una fibra de poliestireno reticulado cloroacetamidometilada (en lo sucesivo abreviada como fibra AMPSt).

ES 2 325 304 T3

Se disolvieron 0,9 g de tetraetilenpentamina en 50 ml de DMF y se añadió 1 g de la fibra AMPSt (que se corresponde con un contenido de cloro de 2 mmol) a esta solución al tiempo que se agitaba. La reacción se realizó a 25°C durante 6 horas. Posteriormente, la fibra AMPSt se lavó usando 200 ml de DMF en un filtro de vidrio y después se añadió a una solución que consistía en 50 ml de DMF en la que se había disuelto 1 g de isocianato de 4-clorofenilo y la reacción se realizó a 25°C durante 1 hora. Después de eso, la fibra se lavó en un filtro de vidrio usando 200 ml de DMF y 200 ml de agua destilada. La fibra adsorbente obtenida (que contenía grupos amino, enlaces urea y anillos aromáticos) se cortó hasta un peso de 50 mg y se calculó el porcentaje de adsorción de anandamida o 2-AG de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

La anandamida o el 2-AG presente en el suero se adsorbía y eliminaba bien por medio del soporte con grupos funcionales hidrofóbicos.

Ejemplo 4

Adsorción mediante un soporte en forma de fibra que tiene grupos amino y grupos alquilo

Después de enfriar una solución mixta de 16 ml de nitrobenceno y 32 ml de ácido sulfúrico hasta 0°C, se añadieron 4,2 g de N-metilol- α -cloroacetamida y se disolvieron y, mientras se agitaba bien, esto se añadió a 3 litros de una solución en nitrobenceno de polisulfona Udel P3500 (300 g por 3 litros) a 10°C. Se realizó una agitación adicional a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se introdujo en un gran exceso de metanol frío y el polímero precipitó. Después de lavar minuciosamente el precipitado con metanol, se secó y después se volvió a precipitar a partir de dimetilformamida/metanol para dar 303 g de polisulfona α -cloroacetamidometilada (factor de sustitución 0,05; polímero C).

A continuación, se añadieron 33 ml de bromuro de laurilo (una proporción molar de 0,1 basada en la de polietilenimina) a una solución formada por disolución de 60 g de polietilenimina (peso molecular promedio 10.000: Wako Pure Chemical Industries Ltd) en 300 ml de dimetilformamida y, después de calentar a 60°C durante 6 horas, esto se mezcló con 300 ml de una solución de dimetilformamida que contenía 30 g del polímero C mencionado anteriormente y se realizó una agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A esto se añadieron 160 ml (una proporción molar de 0,5) de bromuro de laurilo y se realizó una agitación adicional a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se añadió a un gran exceso de metanol y el polímero que precipitó se retiró por filtración. El polímero obtenido se secó y en una nueva precipitación a partir de dimetilformamida/metanol, se prepararon 27 g de polialquiliminina N-alquilada inmovilizada en polisulfona.

Se sumergieron 20 g de una bola de fibra de nylon 66 de finura de fibra 1 denier en una solución que comprendía 250 ml de cloruro de metileno que contenía 5 g del adsorbente mencionado anteriormente en la presente invención y, después de 20 horas, la fibra se retiró y, habiéndose escurrido el líquido, la fibra se secó al aire y se obtuvieron 23 g de fibra recubierta. Esta se cortó hasta un peso de 50 mg y se calculó el porcentaje de adsorción de anandamida o 2-AG de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

La anandamida o el 2-AG presente en el suero se adsorbía/eliminaba bien por medio del soporte hidrofóbico que poseía grupos amino y grupos alquilo C₁₂.

Ejemplo 5

Adsorción mediante un soporte que tiene grupos funcionales catiónicos e hidrofóbicos

50 g de una fibra compuesta del tipo islas en un mar (número de islas 16, finura de fibra 2,6 denier, resistencia a tracción 2,9 g/d, alargamiento del 50%, número de filamentos 42), en la que el componente de las islas comprendía 50 partes en peso de polipropileno (Mitsui "Nobrene" J3HG) y el componente del mar comprendía una mezcla de 46 partes en peso de poliestireno ("Styron" 666) y 4 partes en peso en polipropileno (Sumitomo "Nobrene" WF-727-F), se sumergieron en una solución mixta que consistía en 113 g de N-metilol- α -cloroacetamida, 750 g de nitrobenceno, 750 g de ácido sulfúrico al 98% y 1,61 g de paraformaldehído y la reacción se realizó a 10°C durante 2 horas. Después, se retiró la fibra del líquido de reacción y, después de lavar con 1300 g de nitrobenceno, se lavó con 1000 ml de agua y se realizó la neutralización con 31,3 ml de una solución de NaOH al 25%. Después, la fibra se lavó con 1250 ml de metanol y, por último, se realizó un lavado con agua templada y se obtuvo una fibra de poliestireno reticulado cloroacetamidometilada. La fibra se hidrolizó y, usando una porción de corte de 50 mg de esta fibra con grupos bencilamino (grupos funcionales catiónicos e hidrofóbicos) y usando también por separado 200 μ l de perlas de sulfato de dextrano con grupos funcionales aniónicos, se calculó en cada caso el porcentaje de adsorción de anandamida o 2-AG de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

La anandamida o el 2-AG presente en el suero se adsorbía y eliminaba bien por medio del soporte que poseía grupos funcionales catiónicos e hidrofóbicos.

TABLA 1

	Soporte con grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno		Adsorción de anandamida (%)	Adsorción de 2-AG (%)
Ejemplo 1	polimixina B inmovilizada en fibra	sustancia fisiológicamente activa	44,0	35,2
Ejemplo 2	agarosa-C ₅ H ₁₁	contiene grupos funcionales hidrofóbicos	6,7	5,3
	agarosa-C ₈ H ₁₇		7,0	6,2
	agarosa-C ₁₀ H ₂₁		39,5	35,4
	agarosa-C ₁₂ H ₂₅		35,3	36,7
	fibra de poliéster		10,5	7,8
Ejemplo 3	fibra que contiene grupos amino + anillos aromáticos + enlaces urea	contiene grupos funcionales hidrofóbicos	41,1	39,5
Ejemplo 4	grupos amino + grupos alquilo (C ₁₂)		29,2	26,5
Ejemplo 5	fibra que contiene grupos bencilamino	contiene grupos funcionales catiónicos e hidrofóbicos	97,9	88,2
	sulfato de dextrano	contiene grupos funcionales aniónicos e hidrofílicos	5,0	6,5

Ejemplo 6

Usando 50, 100 y 200 mg de la fibra de soporte empleada en el Ejemplo 1, sobre la que se había inmovilizado una sustancia fisiológicamente activa, se calculó en cada caso el porcentaje de adsorción de 2 ml de suero a los que se había añadido 1 μ g de anandamida, de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

Las cantidades de anandamida adsorbida y eliminada del suero por el soporte sobre el que se había inmovilizado la sustancia fisiológicamente activa aumentaba a medida que aumentaba la cantidad de soporte.

TABLA 2

Cantidad de soporte (mg)	Adsorción de anandamida (%)
50	44,0
100	63,9
200	88,8

Ejemplo 7

Se añadió anandamida a suero humano normal y a suero del que se habían eliminado los lípidos y, usando 50 mg de la fibra empleada en el Ejemplo 2, se calculó el porcentaje de adsorción de anandamida de acuerdo con el método mencionado anteriormente de medición del porcentaje de adsorción de cannabinoides.

El porcentaje de adsorción de anandamida a partir del suero normal era superior que a partir del suero del que se habían eliminado los lípidos y, como resultado del fraccionamiento de los lípidos presentes en el suero mediante centrifugación en gradiente de densidad, se detectó la anandamida en las fracciones de LDL, HDL y VHDL en las proporciones 1:3,4:8,2. Esto indica de nuevo que el porcentaje de adsorción de anandamida es alto con soportes de alto porcentaje de adsorción de lípidos.

TABLA 3

	Adsorción de anandamida (%)
Suero normal	97,4
Suero con lípidos eliminados	64,1

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 5137626 A [0004] [0004]
- US 4661260 A [0030]
- US 4680120 A [0004] [0004]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- *FASEB Journal*, 1998, vol. 28, 1035 [0002]

REIVINDICACIONES

1. Un material para usar en el tratamiento de un paciente que padece una septicemia o hipotensión mediante eliminación extracorporeal, de la sangre o del plasma del paciente, de cannabinoides por contacto de la sangre o del plasma con el material, en el que el material es una sustancia con grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno y que tiene también grupos funcionales hidrofóbicos seleccionados de grupos alquilo con 10 o más átomos de carbono y anillos aromáticos, inmovilizados sobre un soporte insoluble en agua.
2. Un material de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los cannabinoides eliminados son cannabinoides endógenos.
3. Un material de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el soporte insoluble en agua es un material con enlaces urea y/o enlaces tiourea.
4. Un material de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia es capaz de un porcentaje de adsorción de lípidos de al menos el 30%.
5. Un material de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la sustancia es capaz de un porcentaje de adsorción de lípidos de al menos el 30% y un porcentaje de adsorción de cannabinoides de al menos el 20%.
6. Un material de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sustancia es capaz de un porcentaje de adsorción de lípidos de al menos el 30% y un porcentaje de adsorción de cannabinoides de al menos el 30%.
7. Un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte insoluble en agua tiene una forma fibrosa.
8. Un material de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el soporte fibroso se selecciona de fibra de poliestireno, fibra de poliestireno reticulado, fibra de copolímero de ácido acrílico/acrilonitrilo y fibra de alcohol polivinílico que contiene grupos carboxilo.
9. Un material de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el soporte fibroso comprende fibra con una estructura de islas en un mar.
10. Un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el soporte insoluble en agua está en forma de perlas.
11. Un material de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que se incorpora en una columna.
12. Uso de un material en la fabricación de una columna para el tratamiento de un paciente que padece una septicemia o hipotensión mediante eliminación extracorporeal, de la sangre o del plasma del paciente, de cannabinoides endógenos mediante la columna, en el que el material es una sustancia con grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno y que también tiene grupos funcionales hidrofóbicos seleccionados de grupos alquilo con 10 o más átomos de carbono y anillos aromáticos, inmovilizados sobre un soporte insoluble en agua.
13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sustancia con grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno es una sustancia fisiológicamente activa.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sustancia con grupos funcionales capaz de formar enlaces de hidrógeno es una sustancia que tiene grupos funcionales catiónicos.
15. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte insoluble en agua es un material con enlaces urea y/o enlaces tiourea.
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sustancia es capaz de un porcentaje de adsorción de lípidos de al menos el 30%.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la sustancia es capaz de un porcentaje de adsorción de lípidos de al menos el 30% y un porcentaje de adsorción de cannabinoides de al menos el 20%.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la sustancia es capaz de un porcentaje de adsorción de lípidos de al menos el 30% y un porcentaje de adsorción de cannabinoides de al menos el 30%.
19. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte insoluble en agua tiene una forma fibrosa.

ES 2 325 304 T3

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que soporte fibroso se selecciona de fibra de poliestireno, fibra de poliestireno reticulado, fibra de copolímero de ácido acrílico/acrilonitrilo y fibra de alcohol polivinílico que contiene grupos carboxilo.

5 21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que el soporte fibroso comprende fibra con una estructura de islas en un mar.

22. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18, en el que el soporte insoluble en agua está en forma de perlas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65