



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 611**

51 Int. Cl.:
B01J 20/26 (2006.01)
B01J 20/32 (2006.01)
C07K 14/75 (2006.01)
C08F 8/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01103650 .6**
86 Fecha de presentación : **22.02.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1132128**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2001**

54 Título: **Uso del adsorbente en la fabricación de un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógenos y/o fibrina.**

30 Prioridad: **09.03.2000 DE 100 11 481**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es:
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kroner-Strasse 1
61352 Bad Homburg, DE

72 Inventor/es: **Leinenbach, Hans-Peter;**
Otto, Veit y
Hepper, Martin

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

ES 2 267 611 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

Uso del adsorbente en la fabricación de un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógenos y/o fibrina.

5 La invención se refiere al uso de un adsorbente en la fabricación de un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o fibrina en sangre o plasma sanguíneo, que comprende una matriz y cadenas laterales sintéticas, unidas de forma covalente a la matriz, con al menos dos grupos amino, cuyos átomos de nitrógeno en la cadena están separados entre sí por una distancia de al menos 2,6 Ångstrom (Å) (0,26 nm), en donde las cadenas laterales sintéticas están exentas de péptidos y carecen de grupos aromáticos.

10 Los adsorbentes están muy extendidos en la técnica médica. Con frecuencia, se describen adsorbedores con adsorbentes que separan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la sangre, o disminuyen su concentración, como es conocido por el documento DE 39 32 971. La memoria describe el material adsorbedor como un soporte orgánico con un tamaño de partícula determinado y límites de exclusión, que porta en su superficie un ligando que se fija a la molécula de LDL.

15 En el documento DE 197 29 591 se reivindica el uso de un ligando para fibrinógeno y/o fibrina, para curar enfermedades causadas por una fracción en sangre de fibrinógeno elevado o, por lo menos, prevenirlas. En el documento DE 197 29 591 se define el ligando como una sustancia que se fija específicamente al fibrinógeno y/o fibrina y que es, preferentemente, un péptido con tres hasta 10 aminoácidos.

20 De la publicación "*Artificial Organs*", Vol. 20, Nº 9 (1996), págs. 986-990, se conoce la reducción de las concentraciones de fibrinógeno plasmático, inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) por terapia de inmuno-adsorción con adsorbentes de triptófano o fenilalanina. En la terapia de inmuno-adsorción, se utilizan columnas de adsorción que tienen, como soporte, partículas esféricas de gel de poli(alcohol vinílico) (PVA). Las partículas de gel de PVA portan sobre su superficie triptófano o fenilalanina como ligando aminoácido, que está unido de forma covalente sobre el espaciador al PVA. El plasma separado de las células sanguíneas se hace pasar a través de la columna de adsorción y, a continuación, antes de devolverlo al paciente, se combina nuevamente con las células sanguíneas. Por medio de esta terapia de inmuno-adsorción se reducen de forma significativa simultáneamente las concentraciones de fibrinógeno, IgG e IgM.

25 El documento EP 0 434 354 A describe un material de separación para separar factores de coagulación sanguínea, en especial el aislamiento del Factor VIII y del Factor de Von Willebrand. El material de separación comprende, en este caso, una matriz porosa que tiene uno o múltiples ligandos.

30 El documento EP 0 424 698 A describe un adsorbente adecuado para la eliminación de bio-macromoléculas, en especial de LDL y endotoxinas, a partir de la sangre completa en la circulación extracorpórea, que comprende un material de soporte poroso así como un ligando orgánico, que está unido de forma covalente a través de un espaciador al material de soporte, caracterizado porque el material de soporte tiene aspecto esférico.

35 El documento US 5.304.638 A describe un agente de separación para separar proteínas o factores de coagulación, en especial, para el aislamiento del Factor VIII. El agente de separación comprende, en este caso, una matriz insoluble en agua, portadora de múltiples agrupamientos de poliaminas.

40 El documento EP 0 303 329 A describe un procedimiento y un material adsorbente para aislar factores de coagulación, incluidos el Factor VIII y el Factor de Von Willebrand, a partir de plasma sanguíneo y productos de plasma.

45 El documento US 4.772.635 A describe el uso de copolímeros esféricos, macroporosos y reticulados transversalmente, que contienen grupos epoxídicos y amino, para la fabricación de intercambiadores aniónicos y resinas hidrófilas de cromatografía.

50 También cuando la adsorción se utiliza como medio para aliviar enfermedades en la práctica clínica diaria, se imponen crecientes requisitos a la selectividad de la adsorción. Esto significa, por una parte, que el adsorbedor no debe adsorber ninguna o la menor cantidad posible de proteínas que sean necesarias para el ser humano y, por otra parte, que la disminución de la concentración de proteínas perjudiciales debe ser tan alta que el tratamiento extracorpóreo al que se somete el paciente sea lo más eficaz posible.

60

65

ES 2 267 611 T3

Desde hace algún tiempo se sabe que una microcirculación deficitaria de la sangre da lugar a una serie de enfermedades. Como ejemplos, cabe citar las enfermedades mencionadas en la siguiente Tabla 1:

TABLA 1

5	SNC:
	Ictus
10	AIT (Accidente Isquémico Transitorio)
	PRIND (Déficit Neurológico Isquémico Reversible Prolongado) (siglas en inglés)
15	Enfermedades vasculares crónicas del SNC
	Trastornos crónicos de la circulación intracraneal
	Trastornos crónicos de la circulación extracraneal
20	Trastornos de la circulación cerebro-vascular
	Demencia
25	Enfermedad de Alzheimer
	Ojos:
30	Trastornos crónicos de la circulación
	Oclusión vascular aguda
	Oído:
35	Hipoacusia
	Vértigo asociado al oído interno
40	Enfermedad de Menière
	Pulmones:
45	Hipertensión pulmonar esencial
	Enfermedades veno-oclusivas de los pulmones
	Hipertensión pulmonar primaria trombótica
50	Enfermedades tromboembólicas de los grandes vasos
	Corazón:
55	Vasculopatías de trasplante
	Infarto agudo de miocardio
60	Angina de pecho inestable
	Enfermedad de los pequeños vasos del corazón
	Cardiopatía coronaria grave e inoperable
65	Cardiomiopatías

ES 2 267 611 T3

TABLA 1 (continuación)

Abdomen:

5 Angina abdominal

Riñones:

10 Vasculopatías renales

Glomerulonefritis

Insuficiencia renal crónica

15

Enfermedades vasculares ocliterantes:

Oclusiones vasculares agudas

20

Vasculitis

Choque séptico

25 Coagulación intravascular diseminada (DIC) de otra etiología, por ejemplo enfermedades tumorales

Diabetes Tipos I y II

Retinopatía diabética

30

Neuropatía diabética

Neuropatía diabética

35

Hasta la fecha, estas enfermedades se tratan principalmente con medicamentos y, en este caso, se eliminan muy a menudo solamente los síntomas. Las medidas conocidas hasta la fecha para tratar e influir sobre la microcirculación y la reología sanguíneas consisten en el intercambio de plasma, la precipitación extracorpórea de LDL-colesterol inducida por heparina (HELP, en sus siglas en inglés), y la adsorción de fibrinógeno con ayuda de un ligando al que se fija específicamente la fibrina y/o el fibrinógeno. El uso de un ligando de este tipo se describe en el documento DE 197 29 591. Como ligandos se mencionan péptidos que contienen, preferentemente, 3 hasta 10 aminoácidos, en donde la secuencia especialmente preferida debe ser glicina-prolina-arginina-prolina-X.

45 La fabricación sintética de péptidos representa, sin embargo, un procedimiento complejo y costoso, de forma que su aplicación como ligando de un adsorbente específico tiene un elevado coste económico.

Adicionalmente, los péptidos desencadenan, a partir de una determinada longitud, reacciones de anticuerpos, de forma que tras su utilización repetida a largo plazo pueden producirse importantes reacciones inmunológicas. De hecho, para reducir las defensas inmunitarias, se utilizan oligómeros peptídicos lo más cortos posible, si bien no cabe excluir totalmente su inmunogenicidad. Además, resulta especialmente peligroso un eventual derrame, un desprendimiento inadvertido de fracciones de péptidos, ya que los péptidos, como componentes de estructuras propias del organismo, representan moléculas biológicamente activas.

55 También la terapia de inmuno-adsorción, como se describe en "Artificial Organs", Volumen 20, N° 9 (1996), págs. 986-990, utiliza los aminoácidos triptófano o fenilalanina para la fijación a las partículas de gel de PVA y, por consiguiente, es igualmente compleja y costosa. A esto hay que añadir que con esta terapia también se separan sustancias que no deben ser retiradas del plasma, tales como IgG e IgM, en cantidades comparables con las de fibrinógeno.

60 Es tarea de la presente invención lograr un adsorbente para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o fibrina en la sangre o en el plasma sanguíneo, que disponga de mejores índices de eliminación y que sea de fabricación más económica que los adsorbentes conocidos por el estado de la técnica, y que sea biocompatible, selectivo para el fibrinógeno y/o fibrina, y que no genere defensas inmunitarias. La tarea se resuelve mediante el uso de un adsorbente según las características de la reivindicación 1 para la fabricación de un adsorbente. Formas de realización preferidas del uso según la invención de un adsorbente para la fabricación de un adsorbente se definen en reivindicaciones adicionales.

65 Sorprendentemente, se ha comprobado que un adsorbente compuesto por una matriz y cadenas laterales sintéticas unidas de forma covalente a la matriz, en donde las cadenas laterales contienen al menos dos grupos amino separados

ES 2 267 611 T3

espacialmente entre sí, provoca ya una clara disminución del nivel de fibrinógeno, que mejora la microcirculación posterior al tratamiento.

5 En este caso, la distancia espacial entre los grupos amino es importante para la capacidad de fijación, y asciende al menos a 2,6 Ångstrom (Å) (0,26 nm). Si los grupos amino están, además, separados entre sí por más de 10 átomos, seleccionados del grupo carbono, oxígeno, azufre y/o fósforo, en donde los átomos son, preferentemente, carbono, el efecto vuelve a disminuir. En este caso, los átomos pueden estar compuestos por un único tipo de átomos, si bien son posibles cualesquiera combinaciones de los mencionados tipos de átomos. Si los grupos amino están separados entre sí por menos de cuatro átomos, la cadena lateral es químicamente más inestable. Por esta razón, se prefiere una longitud de cadena de 4 a 6 átomos, preferentemente átomos de carbono, entre los grupos amino.

15 Para la aplicación de un adsorbente de esta clase es importante la posibilidad de su esterilización, en especial de su esterilización térmica, dado que la sangre tratada se debe suministrar nuevamente al paciente y no debe provocar sepsis ni inflamaciones. Los péptidos y aminoácidos utilizados en el estado de la técnica no son termoestables ni químicamente estables, al contrario que la matriz según la invención que es, preferentemente, una matriz orgánica y que tiene cadenas laterales estables. Por consiguiente, las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz están totalmente exentas de péptidos.

20 Sorprendentemente, se ha comprobado que la disminución de la concentración de fibrinógeno es menor cuando existen inmediatamente adyacentes al o a los grupos amino grupos carbonilo o carboxilo. Aparentemente, la capacidad de unión de las cadenas laterales portadoras de grupos amino al fibrinógeno y/o fibrina resulta limitada por la presencia de grupos carbonilo o carboxilo. Por estos motivos, las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz, según la invención, están, preferentemente, totalmente exentas de grupos carbonilo o carboxilo. Además, se ha demostrado que también la presencia de grupos aromáticos en las cadenas laterales afecta negativamente a la capacidad de fijación, reduciéndose la selectividad del adsorbente para fibrinógeno y/o fibrina. Por consiguiente, las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente del adsorbente según la invención carecen de grupos aromáticos.

25 La expresión "sintética" utilizada en este documento significa que en la inserción de las cadenas laterales a la matriz no se utiliza material biológico alguno, en particular, no se utilizan péptidos, es decir, dipéptidos, tripéptidos, oligopéptidos, polipéptidos, proteínas (macropéptidos), aun cuando estén preparados de forma sintética.

30 Adicionalmente, el adsorbente según la invención es biocompatible. En principio, es concebible el uso de materiales de soporte diferentes de la matriz, tales como vidrio, hidratos de carbono, sefarosa, sílice o matrices orgánicas tales como copolímeros de acrilato o metacrilato, así como poliamidas. Preferentemente, la matriz está compuesta por material orgánico y, de forma especialmente preferida, está formada por copolímeros derivados de ésteres y/o amidas de ácido (met)acrílico. Éstos tienen, preferentemente, grupos epoxídicos. Por la expresión "(met)acrilo" se deben entender los compuestos tanto acrílicos como metacrílicos.

35 Como matriz para el adsorbente según la invención se prefiere, especialmente, un copolímero estadístico, preparado por polimerización de las unidades monómeras

(A) (Met)acrilamida en una cantidad de 10 hasta 30% en peso;

40 (B) N,N'-metilen-bis(met)archilamida en una cantidad de 30 hasta 80% en peso, y

(C) Éter de alil-glicidilo y/o (met)acrilato de glicidilo, en una cantidad de 10 hasta 20% en peso,

referido respectivamente al peso total de las unidades monómeras.

50 El copolímero se prepara, preferentemente, por polimerización en suspensión.

Un copolímero de este tipo está comercialmente disponible bajo las marcas Eupergit C250L o Eupergit FE162, de Röhm GmbH.

55 Con el uso del copolímero antes mencionado o de otra matriz orgánica que contiene grupos oxirano (grupos epoxídicos), por ejemplo, un copolímero igualmente preferido en el marco de la presente invención, obtenido por polimerización en suspensión de dimetacrilato de etilenglicol y metacrilato de glicidilo y/o éter de alil-glicidilo, estos grupos oxirano se aminan, preferentemente con amoniaco o una amina primaria, antes de la inserción de las cadenas laterales sintéticas que se fijan de forma covalente. Por razones técnicas de procedimiento y económicas, se prefiere el uso de amoniaco.

60 A continuación, la matriz se hace reaccionar con uno o múltiples compuestos, de forma que, como resultado, se obtiene una cadena lateral que tiene dispuestos en la cadena al menos dos grupos amino, cuyos átomos de nitrógeno están separados entre sí por una distancia mínima de 2,6 Ångstrom (Å) (0,26 nm). En el caso extremo de una matriz ya aminada o de una matriz que contiene ya grupos amino, es suficiente un compuesto con un grupo amino tal como, por ejemplo, etanolamina.

ES 2 267 611 T3

La matriz puede estar presente en forma de partículas esféricas no agregadas, las llamadas perlas, de fibras o de una membrana, en donde la porosidad de la matriz incrementa la superficie. La porosidad se puede lograr, por ejemplo, mediante la adición de formadores de poros tales como ciclohexanol o 1-dodecanol a la mezcla de reacción de la polimerización en suspensión. Además, es conveniente que la matriz tenga un límite de exclusión de al menos 10^7 dalton, de manera que el fibrinógeno pueda penetrar con el plasma en los poros para acceder a las cadenas laterales que contienen los grupos amino.

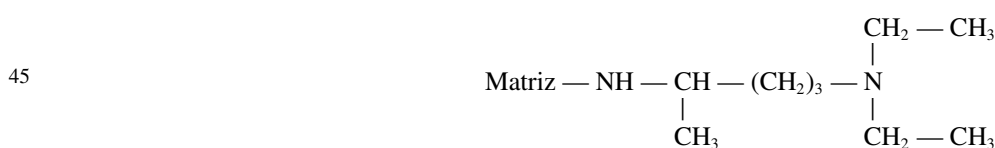
Otro desarrollo ventajoso de la invención consiste en utilizar el adsorbedor según la invención, mediante la selección apropiada de la matriz, en sangre entera. A este objeto, la matriz consiste en partículas esféricas, no agregadas, con un tamaño de partícula en el intervalo de 50 hasta $250 \mu\text{m}$, y tiene un límite de exclusión de al menos 10^7 dalton. De esta forma, las células sanguíneas pueden entrar en contacto con el material adsorbente sin que la columna se obture o que, como cabe esperar, muchas células queden retenidas o se agreguen. Esto se logra en el adsorbente según la invención a través del tamaño y la forma esférica de las perlas, en asociación con el límite de exclusión, dado que las células se deslizan a lo largo de la superficie exterior lisa de las perlas, y sólo se produce una reducida adhesión de trombocitos, en tanto que el plasma con el fibrinógeno conserva la posibilidad de penetrar en los poros.

De esta forma, se omiten etapas extracorpóreas tales como la separación de células sanguíneas, el tratamiento del plasma aislado y la reunión de los componentes sanguíneos, con lo que se incrementa la biocompatibilidad del procedimiento, y se reduce considerablemente, por ejemplo, el riesgo de una activación del complemento. La omisión de las etapas extracorpóreas determina un acortamiento del tiempo de tratamiento y una simplificación del procedimiento, alcanzándose, de esta forma, un aumento de la seguridad y del bienestar del paciente.

Un adsorbedor equipado con el adsorbente según la invención tiene una carcasa que, preferentemente, está conformada como tubos o columnas, y que contiene el adsorbente como carga. En lo que respecta a las cantidades de sangre o plasma sanguíneo que se hace pasar habitualmente, y a la eficiencia del adsorbedor según la invención, el adsorbedor comprende, preferentemente, un volumen de 250 hasta 1250 ml. El adsorbedor se puede utilizar en funcionamiento sencillo, doble o múltiple. En caso de dos o más adsorbedores existe la posibilidad de recubrir, de forma alternativa, un adsorbedor con la sangre o plasma sanguíneo, en tanto que el otro está en fase de regeneración. De esta forma, se incrementa adicionalmente la eficiencia de uso del adsorbedor según la invención. Preferentemente, el adsorbedor está construido de tal forma que tiene una carcasa con una zona de entrada situada en el lado de la cabeza, a través de la cual se suministra la sangre o el plasma sanguíneo al adsorbedor, en donde, en este caso, la salida se encuentra en el suelo de la carcasa del adsorbedor. Para evitar que aparezcan sustancias indeseadas, por ejemplo, sustancias procedentes del material adsorbente, en la sangre o el plasma sanguíneo tratado que se devuelve a la circulación del paciente, en la salida de la carcasa del adsorbedor se encuentra, preferentemente, un filtro. En este caso, se trata, preferentemente, de un filtro de partículas.

A continuación, se ofrecen a modo de ejemplo tres tipos de inserción de cadenas laterales sintéticas, unidas covalentemente a la matriz, con dos grupos amino, cuyos átomos de nitrógeno están separados entre sí por una distancia mínima de 2,6 Å en la cadena.

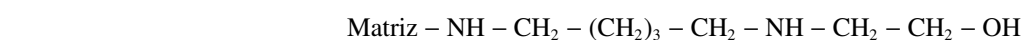
Ejemplo 1



El 2-amino-5-dietilamino-pentano (Sigma-Aldrich, Lote N° 50619011) se fijó a Eupergit C250L (Röhm GmbH, Lote N° 1690419573).

El contenido en grupos oxirano de Eupergit se determinó, como lo propone siempre el fabricante, por retrotitulación con tiosulfato sódico. La cantidad pesada de Eupergit de 5 g en peso seco se lavó con 50 ml de tampón fosfato (0,1 M, pH 6,8) y, tras la adición de la cantidad equimolar de solución de recubrimiento (2-amino-5-dietilamino-pentano en tampón fosfato 0,1 M, NaCl 0,15 M, 0,02% de NaN_3) que contiene el contenido en grupos oxirano, se incubó durante 72 h en una mezcladora de rodillos a temperatura ambiente. El adsorbedor se lava con solución de cloruro sódico fisiológico y se conserva en la misma tras la adición de 0,02% de NaN_3 .

Ejemplo 2



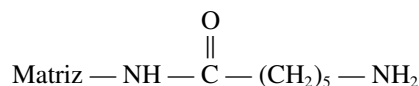
Se fijó etanolamina (Fluka, Lote N° 369736/1-23597) sobre dialdehído glutárico (Fluka, Lote N1 369366/1) sobre Eupergit C250L previamente aminado (Röhm GmbH, Lote N° 1690419573):

Por cada 10 g en peso seco de Eupergit se agregan 100 ml de amoniaco al 12,5% y se incubó durante 4 h en una mesa sacudidora oscilante a temperatura ambiente y, a continuación, se lava 10 veces con sendos 200 ml de agua

ES 2 267 611 T3

destilada. Se incuban dos veces sendos 40 ml de solución de dialdehído glutárico al 0,4% en tampón fosfato, durante 2 h cada vez, a 40°C con Eupergit aminado. El adsorbente se lava 10 veces con 100 ml de agua destilada. Tras la adición de la cantidad equimolar de solución de recubrimiento (etanolamina en tampón fosfato 0,1 M, NaCl 0,15 M, 0,02% de NaN₃) que contiene el contenido en grupos oxirano, se incubó a temperatura ambiente, durante 72 h, en la mezcladora de rodillos. Después de equilibrar con sendos 50 ml de tampón fosfato, el adsorbente se reduce durante la noche, a 4°C, mediante la adición de 50 ml de ácido ascórbico 5 mM en tampón fosfato a pH 6,8. El adsorbente se lavó con solución de cloruro sódico fisiológica y, tras la adición de 0,02% de NaN₃, se conservó en la misma

Ejemplo 3



Se fijó ácido 6-aminohexanoico (Merck, N° de lote 5214629), tras su activación con carbodiimida (EDC Aldrich, Lote N° 05503-125) con Eupergit C250 L (Röhm GmbH, N° de lote de Eupergit 0480619145), aminado de la misma forma que en el caso anterior.

Se aminaron 10 g de Eupergit y, seguidamente, se lavaron de la forma descrita. Tras la adición de 10 ml de solución de EDC (al 4% en NaCl fisiológico) y de 100 ml de solución de ácido 6-aminohexanoico (0,3 M en tampón fosfato 0,1 M, pH 6,8), se incubó en una mesa sacudidora a temperatura ambiente durante 4 h y, seguidamente, se conservó durante la noche a 4°C. La mezcla de reacción se lavó, a continuación, 10 veces con sendos 200 ml de agua destilada y se conservó en solución de cloruro sódico fisiológica con 0,02% de azida sódica.

Se analizó la capacidad de fijación al fibrinógeno de los adsorbentes obtenidos de este modo en un procedimiento de lote. A tal efecto, se incubaron respectivamente 5 ml de plasma humano, anticoagulado con citrato en una relación de 20:1, con 1 g (peso en húmedo) de adsorbente durante 1 h a temperatura ambiente, en una mezcladora de rodillos. Tanto antes como después de la incubación, se determinó por turbidimetría en el sobrenadante el contenido en fibrinógeno según el método CLAUSS (Clauss, A., Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens: *Acta Haematologica* (1957) 17, 237-246), en un coagulómetro (BCS de la Compañía Behring). La capacidad de fijación se obtiene de las diferencias entre los valores previos y los posteriores. En todos los ejemplos, la concentración inicial de fibrinógeno en plasma fue de 3,33 mg/ml de plasma.

En el gráfico siguiente figura la disminución de fibrinógeno en los ejemplos mencionados en comparación con los ligandos peptídicos conocidos por el estado de la técnica. En este último caso, los péptidos se acoplaron directamente a Eupergit C250L (Röhm GmbH, Lote N° 1690419573):

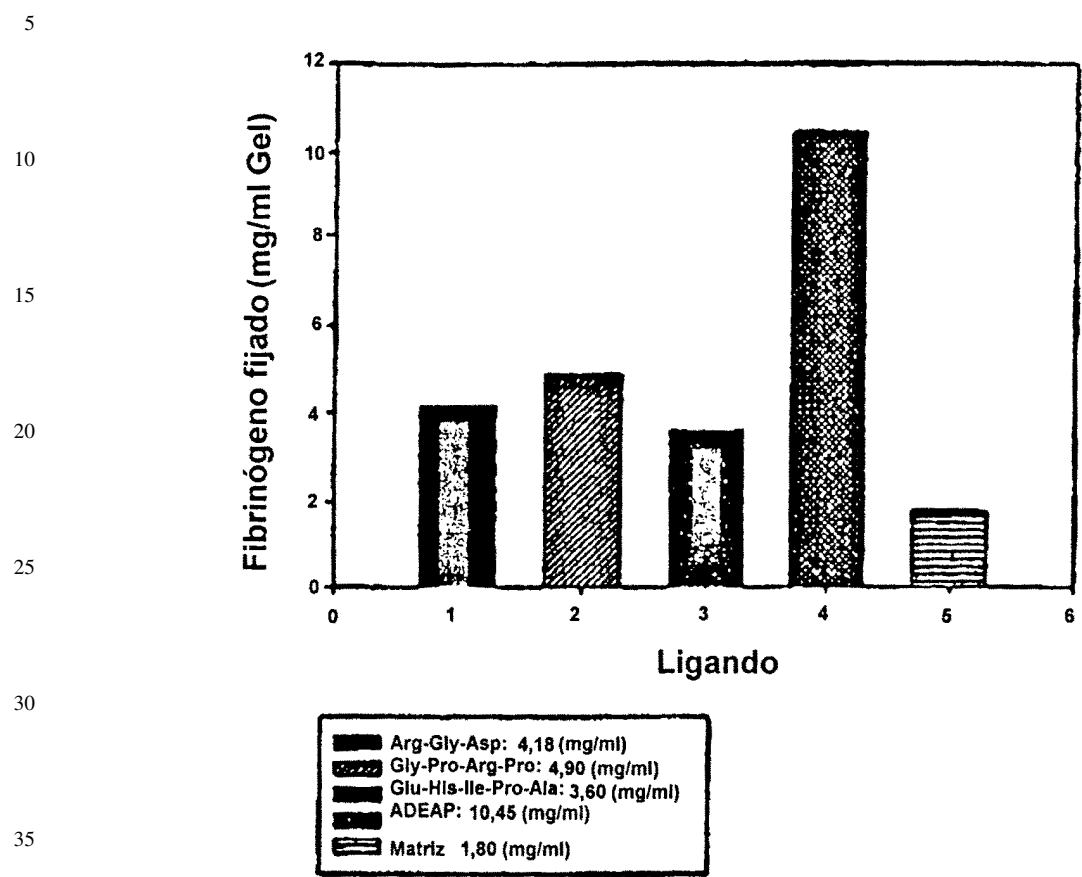
Eupergit se lavó con tampón fosfato, como se ha descrito anteriormente, y mediante la adición de la solución de recubrimiento (cantidades de péptidos equimolares a los grupos oxirano en tampón fosfato 0,1 M, NaCl 0,15 M, 0,02% de NaN₃), se incubó a temperatura ambiente durante 72 h en una mezcladora de rodillos. A continuación, se lava con solución de cloruro sódico fisiológica y se conserva bajo azida sódica.

Las figuras siguientes muestran la capacidad de fijación de los diversos geles en mg de fibrinógeno/g de gel.

(Ejemplo pasa a página siguiente)

Ejemplo 1

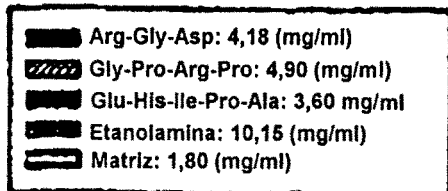
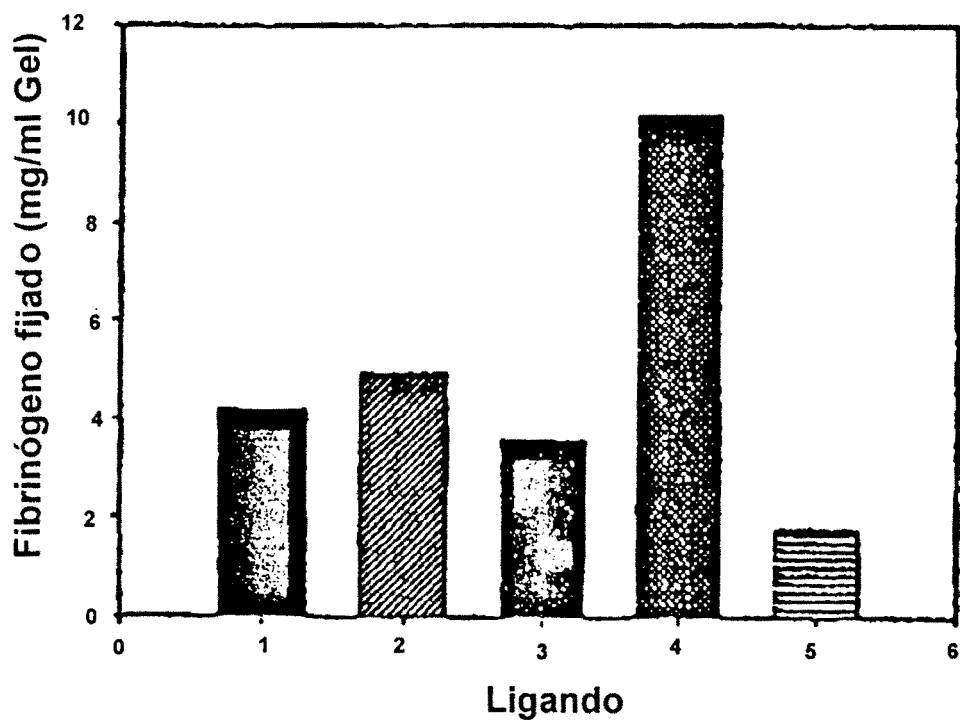
2-amino-5-dietilamino-pentano (ADEAP)



Ejemplo 2

Etanolamina

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Ejemplo 3

Ácido 6-aminohexanoico

5

10

15

20

25

30

35

40

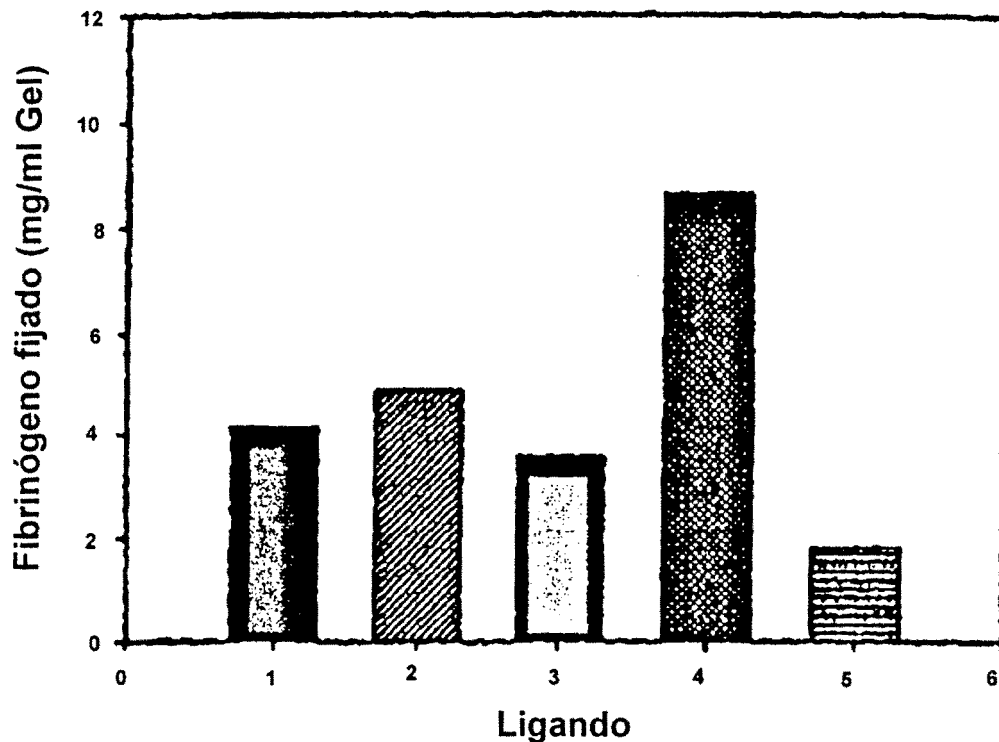
45

50

55

60

65



Arg-Gly-Asp	4,18 (mg/ml)
Gly-Pro-Arg-Pro	4,90 (mg/ml)
Glu-His-Ile-Pro-Ala	3,60 (mg/ml)
Ácido 6-aminohexanoico	8,6 (mg/ml)
Matriz	1,80 (mg/ml)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un adsorbente para fabricar un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o fibrina en sangre o plasma sanguíneo, en donde el adsorbente comprende una matriz y cadenas laterales sintéticas, unidas covalentemente a la matriz, con al menos dos grupos amino, cuyos átomos de nitrógeno en la cadena están separados entre sí por una distancia de al menos 2,6 Å, en donde las cadenas laterales sintéticas están exentas de péptidos y carecen de grupos aromáticos.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en donde los grupos amino en las cadenas laterales están separados entre sí por al menos un átomo del grupo carbono, oxígeno, azufre y/o fósforo.
- 15 3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde los grupos amino en las cadenas laterales están separados entre sí por al menos uno y máximo diez átomos del grupo carbono, oxígeno, azufre y/o fósforo, y en donde los átomos pueden consistir en un solo tipo o en cualquier combinación de los mismos.
- 20 4. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde los grupos amino en las cadenas laterales están separados entre sí por cuatro hasta seis átomos del grupo de carbono, oxígeno, azufre y/o fósforo.
- 25 5. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde los grupos amino en las cadenas laterales están separados entre sí por cuatro hasta seis átomos de carbono.
- 30 6. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz es una matriz orgánica.
- 35 7. Uso según la reivindicación 6, en donde la matriz orgánica es un copolímero derivado de ésteres y/o amidas de ácido (met)acrílico.
- 40 8. Uso según la reivindicación 7, en donde el copolímero derivado de ésteres y/o amidas de ácido (met)acrílico tiene grupos epoxídicos.
- 45 9. Uso según la reivindicación 7 u 8, en donde el copolímero es un copolímero estadístico, preparado por polimerización de las unidades monómeras
- 50 (A) (Met)acrilamida en una cantidad de 10 hasta 30% en peso,
- (B) N,N'-metilen-bis(met)acrilamida en una cantidad de 30 hasta 80% en peso, y
- (C) Éter de alil-glicidilo y/o (met)acrilato de glicidilo, en una cantidad de 10 hasta 20% en peso,
- 55 referidas respectivamente al peso total de las unidades monómeras.
- 60 10. Uso según una o varias de las reivindicaciones 7 a 9, en donde las cadenas laterales están unidas a través de puentes de amina (-NH-), procedentes del amoniaco o de una amina primaria, a los grupos epoxídicos de la matriz.
- 65 11. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde la cadena lateral sintética unida covalentemente a la matriz, con al menos dos grupos amino, es 2-amino-5-dietilamino-pentano.
12. Uso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la cadena lateral sintética unida covalentemente a la matriz, con al menos dos grupos amino, se obtiene por la reacción de la matriz orgánica aminada con etanolamina o ácido 6-aminohexanoico.
13. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde la cadena lateral sintética, unida covalentemente a la matriz orgánica, con al menos dos grupos amino, no contiene grupos carbonilo o carboxilo.
14. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz orgánica está compuesta por partículas esféricas no agregadas.
15. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz orgánica está compuesta por partículas esféricas, no agregadas, con un tamaño de partícula de 50 hasta 250 μm .
16. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde la matriz orgánica está compuesta por partículas porosas, esféricas, no agregadas, con un tamaño de partícula de 50 hasta 250 μm , y un límite de exclusión de al menos 10^7 dalton.
17. Uso según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde el adsorbedor consiste en una carcasa y un adsorbente contenido en su interior.

ES 2 267 611 T3

18. Uso según la reivindicación 17, en donde el adsorbedor comprende un volumen de 250 hasta 1250 ml.

19. Uso según la reivindicación 17 ó 18, en donde el adsorbedor tiene una zona de entrada en la cabeza y una zona de salida en el suelo.

5 20. Uso según una o varias de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el adsorbedor tiene un filtro en su zona de salida.

10 21. Uso según la reivindicación 20, en donde el filtro es un filtro de partículas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65