



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 295 083**

(51) Int. Cl.:

C08F 220/28 (2006.01)

C08F 220/34 (2006.01)

C08F 220/60 (2006.01)

A61M 1/34 (2006.01)

C08L 33/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01111835 .3**

(86) Fecha de presentación : **16.05.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1156067**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2001**

(54) Título: **Filtro de sangre con copolímeros (met)acrílicos que comprende unidades de glicoéter y aminoalquilo.**

(30) Prioridad: **17.05.2000 JP 2000-145386**

(73) Titular/es: **TERUMO KABUSHIKI KAISHA**
44-1, Hatagaya 2-chome
Shibuya-ku, Tokyo, JP

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(72) Inventor/es: **Tanaka, Masaru y**
Tokunaga, Norifumi

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(74) Agente: **Durán Moya, Carlos**

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

Filtro de sangre con copolímeros (met)acrílicos que comprende unidades de glicoéter y aminoalquilo.

5 **Sector de la invención**

La presente invención se refiere a un copolímero específico y a un filtro de sangre que utiliza el mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un material para tratamiento superficial de un material para filtro de sangre que captura selectivamente leucocitos y plaquetas y permite el paso de los eritrocitos a través del mismo y que
10 podría minimizar los daños que los componentes de la sangre reciben en el momento de la filtración.

Antecedentes de la invención

Recientemente, en el sector de las transfusiones sanguíneas se han utilizado preparaciones de sangre libres de
15 leucocitos para impedir enfermedades de injerto contra huésped (GVHD) y fiebre. Los métodos de eliminación de leucocitos se clasifican básicamente en dos métodos, a saber, un método que filtra los leucocitos a través de un filtro fibroso o esponjoso y un método que separa los leucocitos de los otros componentes sanguíneos utilizando la diferencia en la densidad relativa mediante la utilización de una centrífuga. Además, el método de eliminación de leucocitos que utiliza un filtro incluye un método de eliminación simultánea de plaquetas y leucocitos y un método de eliminación de
20 leucocitos que no va acompañado de la eliminación de plaquetas. El primero se utiliza principalmente en la producción de preparaciones de eritrocitos y el último se utiliza principalmente en la producción de preparaciones de plaquetas.

Como ejemplos del filtro citado en último lugar, se han propuesto un filtro para eliminación de leucocitos para la purificación de plaquetas, que comprende un filtro cuya superficie se ha recubierto con un copolímero de (met)
25 acrilato de polialcoxilo (Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública No. Hei 5-262656) y un filtro que elimina selectivamente leucocitos que contiene un grupo hidrofílico no iónico y un grupo funcional básico que contiene nitrógeno (Publicación de Patente Japonesa Examinada No. Hei 6-51060).

Además de los efectos secundarios provocados por los leucocitos, ha existido preocupación por aquellos efectos
30 secundarios que se consideraría que son atribuibles a la activación del sistema de coagulación o sistema del complemento en el momento de la filtración de la sangre. Por ejemplo, durante la filtración de la sangre, en algunas ocasiones se pueden observar síntomas de anafilaxis, tales como disminución de la presión sanguínea, síntomas de conmoción ("shock") y mareos, que se consideraría que son debidos a un aumento del nivel de bradiquinina en la sangre (Takahashi y otros, Transfusion ("Transfusión"), No. 35, pág. 967 (1995)). Por lo tanto, se ha considerado necesario impedir la activación de la sangre (sistema de coagulación, sistema del complemento, sistema de leucocitos, y sistema
35 de plaquetas) que causan los efectos secundarios descritos anteriormente.

Es decir, en el momento en el que los componentes de la sangre entran en contacto con la superficie del material, tiene lugar la adsorción no específica, la desnaturalización y la adsorción multicapa de proteínas del plasma y la
40 aglomeración de plaquetas y la activación del sistema de coagulación, del sistema del complemento y del sistema de leucocitos en el plasma. Por ejemplo, se sabe que la producción de bradiquinina, un ejemplo típico de activación del sistema de coagulación, se desencadena mediante activación por contacto, tal como adsorción del factor de coagulación XII, que es una proteína del plasma, sobre la superficie del filtro, desnaturalización y similares. Por lo tanto, si los daños que sufren los componentes sanguíneos en el momento de la filtración se pudieran impedir, entonces disminuirían los
45 efectos secundarios después de la transfusión sanguínea.

Para impedir una activación de la sangre de este tipo, se ha propuesto un filtro para la eliminación de leucocitos que se trata superficialmente con un copolímero que comprende, como componente mayoritario, metacrilato de 2-hidroxi-
50 etilo (HEMA), que se considera que provoca menos activación de los componentes sanguíneos en el momento de la filtración (Solicitud de Patente Japonesa abierta a Inspección Pública No. Hei 5-194243). Sin embargo, este filtro es un filtro de sangre que deja pasar las plaquetas y captura selectivamente leucocitos. Aunque, según se informa, éste provoca una menor activación, no se puede decir que se impida suficientemente la activación de los complementos.

Además, los filtros con una superficie compuesta de un homopolímero de una amina cuaternaria solamente tienen
55 elevada capacidad de eliminación de leucocitos. Sin embargo, debido a su elevada densidad de cationes, muestran un elevado grado de adsorción no específica de eritrocitos y proteínas del plasma, de modo que las células que se adhieren sobre la superficie del material muestran una activación considerable (véase Kataoka y otros, Biomaterial, Corona, pág. 152 (1999)). Esto provoca problemas, tales como una disminución en la velocidad de filtración y un aumento del daño que sufren los componentes sanguíneos.

La patente GB-B-1.198.052 da a conocer un proceso para la preparación de dispersiones estables de partículas
60 poliméricas sintéticas en un líquido orgánico inerte mediante la dispersión en el líquido de partículas de polímero preformadas en presencia de un estabilizante que contiene grupos polares, conteniendo el polímero dispersado grupos polares capaces de interaccionar fuertemente de forma específica con los grupos polares del estabilizante de modo que se provoca que el estabilizante se enlace con las partículas poliméricas y se disponga alrededor de éstas una barrera
65 estérica, como mínimo, de 12 Å.

La patente USA No. 4.981.936 hace referencia a terpolímeros solubles en agua basados en acrilamida o derivados de acrilamida, un monómero vinílico catiónico y un monómero vinílico hidrofílico de fórmula $\text{CH}_2\text{C(R)C(O)O}(\text{CH}_2)_m\text{O}_n\text{E}$ en la que cada R y E son hidrógeno o alquilo, m es un número entero de 1 a 3 y n es un número entero de 1 a 25.

La patente EP-A-0 420 765 describe una membrana de separación de plasma sanguíneo formada por una membrana porosa que posee un tiempo de humectación dentro del intervalo de 3 a 500 segundos, con respecto al agua, y un separador de plasma sanguíneo que utiliza la misma.

La patente WO-A-84/00621 se refiere a copolímeros de acetato de vinilo que comprenden unidades polimerizadas repetidamente: del 20 al 85 por ciento en peso de monómero de acetato de vinilo, del 5 al 65 por ciento en peso de monómero de acrilato o metacrilato, del 5 al 50 por ciento en peso de monómero de ácido metacrílico, y del 0,5 al 15 por ciento en peso de monómero vinílico cargado catiónicamente.

Tal como se ha descrito anteriormente, se ha deseado un filtro de sangre que pueda eliminar plaquetas y leucocitos simultáneamente e impedir la activación de la sangre.

Características de la invención

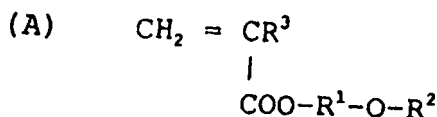
Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es dar a conocer una nueva unidad de filtración de sangre que tiene una capacidad de eliminación de leucocitos y plaquetas elevada.

Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente de tratamiento superficial para filtros de sangre que ha eliminado los problemas de activación de los componentes de la sangre en el momento de la filtración, que es la desventaja de los filtros de sangre convencionales. Es decir, la presente invención da a conocer una unidad de filtración de sangre que presenta una excelente compatibilidad con la sangre y tiene unas buenas propiedades de humectabilidad con la sangre, de tiempo de filtración o porcentaje de recuperación de eritrocitos. La presente invención da a conocer una unidad de filtración de sangre que tiene sustancialmente una excelente estabilidad de almacenamiento de las preparaciones de sangre después de la filtración.

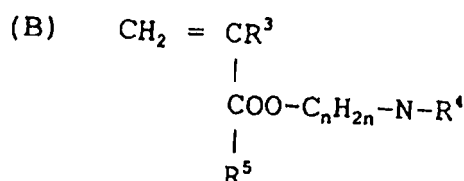
Tal como se describe en las Solicitudes de Patente Japonesas abiertas a Inspección Pública Nos. Hei 5-262656 y Hei 4-152952, generalmente el (met)acrilato de polialcoxialquilo y sus copolímeros se conocen como materiales para utilización médica con elevada biocompatibilidad y actividad antitrombótica. Es decir, cuando la sangre entra en contacto con (met)acrilato de polialcoxialquilo y sus copolímeros, se ha considerado que la activación de la sangre, de este modo, es baja y es difícil que las plaquetas se adsorban sobre el mismo. Por lo tanto, nadie ha pensado en adsorber plaquetas sobre (met)acrilatos de polialcoxialquilo.

En este momento, los inventores de la presente invención han realizado una investigación extensa con el objetivo de desarrollar materiales de filtro de sangre que puedan eliminar simultáneamente leucocitos y plaquetas, a la vez que impidan la activación de la sangre. Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los objetivos descritos anteriormente se pueden conseguir mediante la utilización de un copolímero de (met)acrilato de alcoxialquilo que tiene una excelente compatibilidad con la sangre y un éster de alquilamina de ácido acrílico que tiene un grupo funcional básico, que muestra una baja actividad de coagulación, como lugar compatible con las plaquetas y leucocitos sobre la superficie del material de filtro o como agente de tratamiento superficial.

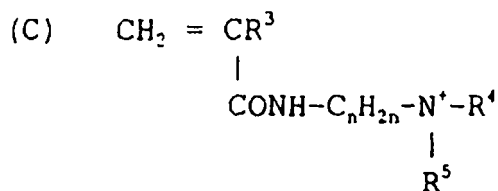
Según la presente invención, se da a conocer un filtro de sangre que comprende un material de filtro tratado superficialmente con un copolímero, que comprende como constituyentes un (met)acrilato de alcoxialquilo representado por la fórmula A siguiente y, como mínimo, un comonómero seleccionado del grupo que comprende los copolímeros representados por las fórmulas B, C, D y E.



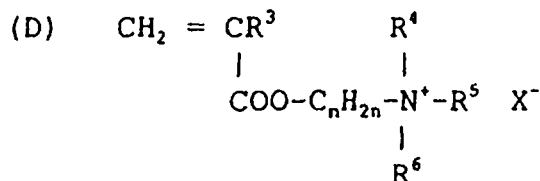
(en la que R^1 es un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R^3 representa independientemente hidrógeno o un grupo metilo en cada fórmula)



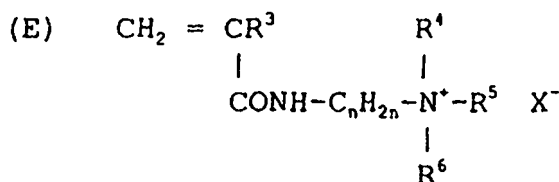
(en la que R^4 y R^5 representan, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada fórmula, n es un número entero de 1 a 4 en cada fórmula, y R^3 es tal como se ha definido anteriormente)



(en la que R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido anteriormente)



(en la que R^3 y R^4 son tal como se han definido anteriormente, R^6 representa independientemente hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada fórmula, n es tal como se ha definido anteriormente, y X^- representa independientemente un ión halógeno, ión sulfónico o ión hidrógeno sulfato)



(R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son tal como se han definido anteriormente, n es tal como se ha definido anteriormente, y X^- es tal como se ha definido anteriormente).

En la presente descripción, el “grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono” se refiere a un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo o un grupo t-butilo, n es un número entero de 1 a 4, preferentemente un número entero de 1 a 3.

El copolímero tiene la capacidad de adsorber leucocitos y plaquetas y tiene la actividad de impedir la activación de la sangre. El material de filtro de sangre tratado superficialmente con el copolímero tiene una capacidad elevada de eliminación de leucocitos y una capacidad elevada de eliminación de plaquetas y puede evitar la producción de bradiquinina.

Descripción breve de la invención

La figura 1 es la vista en sección transversal de la unidad de filtración de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

Tal como se utiliza en la presente descripción, la superficie de un material de filtro se refiere a las superficies del material de filtro que entran en contacto con la sangre a tratar y/o a las partes superficiales de los poros en el material de filtro.

El copolímero es un copolímero de uno o más monómeros de (met)acrilatos de alcoxialquilo representados por la fórmula (A) siguiente y un comonómero que tiene un grupo funcional básico que es copolimerizable con el monómero.

Entre los (met)acrilatos de alcoxialquilo se incluyen (met)acrilato de metoximetilo, (met)acrilato de 2-metoxietilo, (met)acrilato de 2-metoxipropilo, (met)acrilato de metoxibutilo, (met)acrilato de etoximetilo, (met)acrilato de etoxietilo, (met)acrilato de etoxipropilo, (met)acrilato de etoxibutilo, (met)acrilato de propoximetilo, (met)acrilato de propoxietilo, (met)acrilato de propoxipropilo, (met)acrilato de propoxibutilo, y similares. En la presente descripción, “(met)acrilato” significa acrilato y metacrilato. Entre los monómeros anteriores, son preferentes los (met)acrilatos de metoxialquilo desde un punto de vista de economía y facilidad de manipulación. En particular, es preferente el (met)acrilato de 2-metoxietilo.

Con respecto a los comonómeros que tienen un grupo funcional básico que se pueden copolimerizar con los (met) acrilatos de alcóxialquilo, entre los ejemplos del grupo funcional básico se incluyen grupos amino primarios, grupos amino secundarios, grupos amino terciarios, sales de amonio cuaternarias, un grupo piridilo, un grupo aciridina, y un grupo imidazolilo. Entre los comonómeros específicos (monómeros copolimerizables) del grupo funcional se incluyen los siguientes.

La fórmula B representa (met)acrilatos de aminoalquilo. Entre los ejemplos específicos de los mismos se incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido (met)acrílico, tales como (met)acrilato de aminometilo, (met)acrilato de aminoetilo, (met)acrilato de aminoisopropilo, (met)acrilato de amino-n-butilo, (met)acrilato de N-metilaminoetilo, (met)acrilato de N-etilaminoisobutilo, (met)acrilato de N-isopropilaminometilo, (met)acrilato de N-isopropilaminoetilo, (met)acrilato de N-n-butilaminoetilo, (met)acrilato de N-t-butilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminometilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminopropilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminobutilo, (met)acrilato de N-metil-N-etilaminoetilo, acrilato de N-metil-N-butilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dietilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dietilaminopropilo, (met)acrilato de N,N-dipropilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dipropilaminopropilo, y (met)acrilato de N,N-diaminobutilpropilo.

La fórmula C representa aminoalquil (met)acrilamida. Entre los ejemplos específicos de las mismas se incluyen, por ejemplo, aminometil (met)acrilamida, aminoetil (met)acrilamida, aminoisopropil (met)acrilamida, amino-n-butil (met)acrilamida, N-metilaminoetil (met)acrilamida, N-etilaminoisobutil (met)acrilamida, N-isopropilaminometil (met)acrilamida, N-isopropilaminoetil (met)acrilamida, N-n-butilaminoetil (met)acrilamida, N-t-butilaminoetil (met)acrilamida, N,N-dimetilaminometil (met)acrilamida, N,N-dimetilaminoetil (met)acrilamida, N,N-dimetilaminopropil (met)acrilamida, N,N-dimetilaminobutil (met)acrilamida, N-metil-N-etilaminoetil (met)acrilamida, N-metil-N-butilaminoetil acrilamida, N,N-dietilaminoetil (met)acrilamida, N,N-dietilaminopropil (met)acrilamida, N,N-dipropilaminoetil (met)acrilamida, N,N-dipropilaminopropil (met)acrilamida, N,N-diaminobutilpropil (met)acrilamida y similares.

La fórmula D y la fórmula E representan cada una derivados y similares obtenidos mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula B y fórmula C con un haluro de alquilo, un sulfato de alquilo o similares para convertirlos en sales de amonio cuaternarias.

Entre los compuestos descritos anteriormente, son comonómeros particularmente preferentes N,N-dialquiloaminopropil (met)acrilamidas que corresponden a la fórmula C en la que n es 3, que son fácilmente sintetizables a escala industrial a bajo coste y, más específicamente, N,N-dimetilaminopropil metacrilamida o N,N-dimetilaminopropil acrilamida. También se pueden mencionar (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminopropilo y (met)acrilato de N,N-dietilaminoetilo que corresponden a la fórmula B en la que n es 3. Sin embargo, el comonómero que tiene un grupo funcional básico que se puede utilizar en la presente invención no está limitado a los monómeros de ejemplo anteriores. El monómero que tiene un grupo funcional básico se puede utilizar de forma individual o se pueden utilizar dos o más monómeros en combinación.

Estos comonómeros se utilizan en unas proporciones respecto a los (met)acrilatos de alcóxialquilo tales que no se deteriore la compatibilidad del polímero a obtener con la sangre. En el copolímero de la presente invención, el (met)acrilato de alcóxialquilo está contenido en una proporción del 90% al 10% molar, preferentemente del 80% al 20% molar, más preferentemente del 60% al 40% molar. Si la proporción de (met)acrilato de alcóxialquilo contenido supera el 90% molar, la proporción de captura de plaquetas es demasiado baja. Por otra parte, si está por debajo del 10% molar, la solubilidad en agua aumenta demasiado provocando problemas en seguridad y se agravan los daños a las membranas de las células sanguíneas y se acompaña de la posibilidad de hemólisis de modo que dichos polímeros no se pueden utilizar tal como están.

Los copolímeros de la presente invención pueden tener un peso molecular desde varios miles hasta varios cientos de miles, preferentemente, de 5.000 a 500.000. Pueden ser cualquiera entre copolímeros aleatorios ("random"), copolímeros de bloque y copolímeros de injerto. La reacción de copolimerización para la producción de copolímeros no está particularmente limitada por sí misma y se pueden utilizar métodos conocidos, tales como la polimerización radical, polimerización iónica, fotopolimerización y polimerización mediante macrómeros. Algunos copolímeros producidos de este modo son insolubles en agua y en su utilización como agentes de tratamiento superficial para filtros, cualquiera de los copolímeros de la presente invención se puede utilizar individualmente o se puede utilizar como mezcla de copolímeros plurales.

La unidad de filtración de sangre de la presente invención es una unidad de filtración utilizada para la eliminación de leucocitos y plaquetas de un fluido que contiene plaquetas y leucocitos y se utiliza para sangre completa, concentrado de eritrocitos humanos (MAP), plasma sanguíneo y cualquier otra suspensión que contenga leucocitos y/o plaquetas y similares en la producción de preparaciones de sangre, tales como preparaciones de eritrocitos y preparaciones de plasma, o en las terapias que utilizan las mismas. La unidad de filtración de sangre de la presente invención se puede aplicar a filtros de separación de células, tales como filtros para la recolección de células madre hematopoyéticas y filtros para la recuperación de plaquetas.

La unidad de filtración de sangre de la presente invención comprende un cuerpo envolvente (2) que tiene, como mínimo, un tubo de entrada (7) y un tubo de salida (8) y dentro de la cual se dispone de un material de filtro tratado superficialmente con uno de los copolímeros específicos de la presente invención, tal como se ha mencionado ante-

riormente. La unidad de filtración de sangre de la presente invención se utiliza para eliminar leucocitos y plaquetas de una suspensión que contiene plaquetas y leucocitos.

En una realización preferente, tal como se muestra en la Figura 1, el cuerpo envolvente (2) comprende una base (22) y una tapa (21), que están acopladas entre sí sobre sus caras laterales. El material de filtro tratado superficialmente con el copolímero de la presente invención se mantiene dentro del cuerpo envolvente (2). El cuerpo envolvente (2) y el material de filtro están separados mediante un soporte de base (4) y un soporte de tapa (41), de tal manera que los soportes (4) y (41) en el cuerpo envolvente pueden suministrar un flujo de líquido adecuado. El material del filtro está compuesto, preferentemente, de un transportador de dos capas que incluye el material de filtro principal (6) que está tratado superficialmente con el copolímero de la presente invención y se localiza en la cara de más abajo, y un material de prefiltro (10) que es un transportador áspero localizado en la cara de más arriba para la eliminación de las impurezas y similares.

Entre los tipos de material de filtro de ejemplo para su utilización en la unidad de filtración de sangre de la presente invención se incluyen telas no tejidas, telas tejidas, material poroso y partículas ("beads"), y el material de filtro puede tomar forma de membrana, tal como una membrana plana porosa o una membrana de fibra hueca, una lámina, un tubo u otras formas.

El material utilizado para el material de filtro no está particularmente limitado e incluye polímeros naturales, tales como algodón y celulosas de cáñamo y derivados de las mismas, materiales poliméricos sintéticos, tales como nailon, poliolefina, poliolefina halogenada, tereftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, fluoruro de polivinilideno, poliamida, poliimida, poliuretano, poliéster, polisulfona, polietersulfona, poli(met)acrilato, copolímero de etileno-alcohol polivinílico, poliacrilonitrilo y copolímero de butadieno-acrilonitrilo y mezclas de los mismos. El poliuretano, la polisulfona y la polietersulfona se utilizan preferentemente para material poroso y el tereftalato de polietileno y el tereftalato de polibutileno se utilizan preferentemente para telas no tejidas.

En el caso de telas no tejidas, el filamento utilizado puede ser un monofilamento o un multifilamento, o un filamento poroso o un filamento deformado.

En el caso de material poroso, el tamaño promedio de poro se encuentra en el intervalo de $1\text{ }\mu\text{m}$ ($1 \times 10^3\text{ nm}$) a $20\text{ }\mu\text{m}$ ($20 \times 10^3\text{ nm}$). Si el tamaño promedio de poro es de $1\text{ }\mu\text{m}$ o menos el filtro tiende a atascarse, mientras que si es superior a $20\text{ }\mu\text{m}$, el porcentaje de eliminación de leucocitos o plaquetas disminuye hasta un 50% o menos.

En los casos en los que se utiliza una tela no tejida para el material de filtro, la tela no tejida tiene, preferentemente, un diámetro promedio de fibra no superior a $100\text{ }\mu\text{m}$. Si el diámetro de fibra supera este valor, es difícil que el material de base tenga suficiente área superficial para la filtración.

En los casos en los que se utilizan partículas porosas para el material de filtro, las partículas porosas tienen, preferentemente, un tamaño promedio de partícula de $25\text{ }\mu\text{m}$ a $300\text{ }\mu\text{m}$. Si el tamaño promedio de partícula es inferior a $25\text{ }\mu\text{m}$, la presión de filtración aumenta, mientras que si el tamaño promedio de partícula supera los $300\text{ }\mu\text{m}$, no se puede obtener una eficacia de filtración suficientemente alta debido a la disminución del área superficial por volumen.

La cantidad de agente de tratamiento superficial sobre el material de filtro se encuentra, preferentemente, en el intervalo de 0,1 hasta 50 mg/g, preferentemente de 0,3 hasta 30 mg/g.

El objetivo de la presente invención se puede conseguir teniendo el copolímero de la presente invención cargado sobre la superficie del filtro de sangre descrito anteriormente.

Alternativamente, el material del filtro de sangre de la presente invención se puede obtener cargándose sobre el copolímero que se obtiene por copolimerización del (met)acrilato de alcoxicualquilo representado por la fórmula A, como mínimo, con un copolímero seleccionado del grupo que consiste en aminoestireno, N,N-dimetilaminoestireno, N,N-dietilaminoestireno, vinilpiridina, N-metil-N-vinilpiridina, N-etil-N-vinilpiridina, vinilquinolina, etilenimina, propilenimina, N-aminoetilenimina, vinilimidazol, vinilpirazolina, y vinilpiracina. Cualquier material de filtro de la presente invención se puede cargar sobre otro copolímero obtenido haciendo reaccionar el copolímero resultante con un haluro de alquilo, un sulfato de alquilo o similar, para convertirlos en sales de amonio cuaternarias de los mismos.

El método para sujetar el copolímero sobre la superficie de un material de filtro incluye métodos conocidos, tales como un método de recubrimiento, un copolímero de injerto que utiliza rayos radioactivos, haces de electrones y rayos ultravioletas, y un método de introducción del copolímero utilizando una reacción química con grupos funcionales en el material de base. De éstos, el método de recubrimiento es prácticamente preferente, dado que la etapa de producción es fácil de llevar a cabo. El método de recubrimiento incluye un método de aplicación, un método de pulverización, un método de inmersión y similares, pero no se encuentra particularmente limitado y se puede aplicar cualquiera de ellos.

Por ejemplo, el tratamiento de recubrimiento mediante el método de aplicación del copolímero se puede ensayar mediante operaciones simples, tales como la inmersión de un material de filtro en una solución de recubrimiento en la que se ha disuelto el copolímero en un disolvente orgánico adecuado, tal como alcohol, cloroformo, acetona, tetrahidrofurano o dimetilformamida, la eliminación del exceso de solución y, a continuación, el secado con aire. Para

figar más firmemente el copolímero al material de filtro, dicho material de filtro, tras el recubrimiento, se puede calentar para incrementar aún más la adherencia entre el material de filtro y el copolímero.

El material de filtro de sangre que presenta el copolímero fijado en la superficie del mismo muestra porcentajes elevados de eliminación de leucocitos y plaquetas, respectivamente, pero muestra una menor activación de los componentes sanguíneos, tal como un incremento en la bradiquinina sanguínea, de modo que no deteriora la calidad de la sangre después de la filtración. El copolímero puede controlar fácilmente la capacidad de adsorción de los leucocitos y plaquetas mediante el cambio adecuado de la composición y proporción del comonomero que tiene un grupo funcional básico. El copolímero contiene (met)acrilato de alcoxialquilo, como componente del copolímero, que tiene una excelente compatibilidad con la sangre, de modo que tiene una excelente humectabilidad con la sangre y puede producir unas velocidades de sangrado y de filtración elevadas. Además, la unidad de filtración de la presente invención tiene un porcentaje de recuperación de eritrocitos elevado y no provoca hemólisis después de la filtración, de modo que puede mostrar una excelente estabilidad de almacenamiento a largo plazo de la sangre.

El porcentaje de eliminación de leucocitos en una solución concentrada de eritrocitos humanos, mediante la utilización de la unidad de filtración de la presente invención, es del 99% o más, particularmente, del 99,5% o más. El porcentaje de eliminación de plaquetas es del 99% o más.

Dado que el copolímero por sí mismo es un material con una compatibilidad excelente con la sangre, no solamente se puede utilizar como filtro de sangre, sino también como modificador superficial para varios equipos y herramientas médicas, tales como bolsas de almacenamiento de sangre, circuitos sanguíneos, agujas permanentes, catéteres, cables guía, cánulas intraluminales ("stent"), oxigenadores y dializadores.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describirá con detalle mediante ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos. Los Ejemplos de 1 a 11 se refieren a la producción de agentes de tratamiento superficial y el Ejemplo 12 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se refieren a ensayos característicos de unidades de filtración de sangre.

Ejemplo 1

A 20 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) (Osaka Organic Chemistry) y 10,3 g de dimetilaminopropilacrilamida (Kojin) se añadió azobisisobutironitrilo (iniciador de polimerización radical) (Tokyo Kasei) en un cantidad del 0,2% en peso en base al peso total de monómeros y la mezcla se sometió a una polimerización en 120 g de 1,4-dioxano (Kanto Chemical) a 80°C durante 8 horas. Tras la finalización de la polimerización, la mezcla de reacción se vertió gota a gota en n-hexano (Kanto Chemical) para formar precipitados y el producto se aisló. El producto se disolvió en acetona (Kanto Chemical) y la solución se vertió gota a gota en n-hexano, y de este modo se purificó dos veces. El producto purificado se secó bajo presión reducida durante un día entero. La composición de amina (% molar) del polímero producido se obtuvo por ¹H-RMN. Éste se denominó agente de tratamiento superficial 1 (MEA : DMAPAAm = 80 : 20).

Ejemplo 2

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 1, excepto en que se utilizaron 15 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 12 g de dimetilaminopropilacrilamida (DMAPAAm) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 2. (MEA : DMAPAAm = 60: 40).

Ejemplo 3

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 1, excepto en que se utilizaron 20 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 6,5 g de dimetilaminopropilacrilamida (DMAPMAAm) (Aldrich) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 3. (MEA : DMAPMAAm = 80: 20).

Ejemplo 4

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 1, excepto en que se utilizaron 15 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 13,1 g de dimetilaminopropilacrilamida (DMAPMAAm) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 2. (MEA : DMAPMAAm = 60: 40).

Ejemplo 5

A 20 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 6 g de metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA) (Tokyo Kasei) se añadió en un cantidad del 0,1% en peso en base al peso total de monómeros y la mezcla se sometió a una polimerización en 120 g de (dimetilformamida) DMF (Kanto Chemical) a 75°C durante 8 horas. Tras la finalización de la polimerización, la mezcla de reacción se vertió gota a gota en n-hexano (Kanto Chemical) para formar precipitados y el producto se aisló. El producto se disolvió en tetrahidrofurano y la solución se vertió gota a gota en n-hexano, y de

ES 2 295 083 T3

este modo se purificó dos veces. El producto purificado se secó bajo presión reducida durante un día entero. Éste se denominó agente de tratamiento superficial 1 (MEA : DMAEMA = 80 : 20).

Ejemplo 6

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 5, excepto en que se utilizaron 17 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 13,7 g de metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 6 (MEA : DMAEMA = 60 : 40).

Ejemplo 7

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 5, excepto en que se utilizaron 3,3 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 16,0 g de metacrilato de dimetilaminoetilo (DMAEMA) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 7 (MEA : DMAEMA = 20 : 80).

Ejemplo 8

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 5, excepto en que se utilizaron 20 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 7,1 g de metacrilato de dietilaminoetilo (DEAEMA) (Wako Pure Chemical Industry) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 8 (MEA : DEAEMA = 80 : 20).

Ejemplo 9

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 5, excepto en que se utilizaron 15 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 14,3 g de metacrilato de dietilaminoetilo (DEAEMA) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 9 (MEA : DEAEMA = 60 : 40).

Ejemplo 10

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 5, excepto en que se utilizaron 20 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 5,5 g de acrilato de dimetilaminoetilo (DMAEA) (Kojin) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 10 (MEA : DMAEA = 80 : 20).

Ejemplo 11

Se repitieron los mismos procedimientos del Ejemplo 5, excepto en que se utilizaron 17 g de acrilato de 2-metoxietilo (MEA) y 12,5 g de acrilato de dimetilaminoetilo (DMAEA) (Kojin Co., Ltd.) como materiales de partida para la obtención del agente de tratamiento superficial 11 (MEA : DMAEA = 60 : 40).

Ejemplo 12

Cada uno de los agentes de tratamiento superficial preparados en los Ejemplos de 1 a 11 se disolvió en metanol y con cada una de las soluciones se recubrió un material poroso de uretano (Nippon Miractorane E394 POTA, tamaño de poro máximo: 10 μ m, porosidad: 85%) y, a continuación, se lavó mediante una ducha con agua caliente a 60°C. Después de secarse, el material de filtro de sangre resultante se perforó en trozos de un tamaño de 0,6 mm de espesor y 55 mm de diámetro. Éstos se montaron en un circuito de sangre y se trató MAP (concentrado de eritrocitos humanos) en el circuito de sangre.

Se calcularon los pesos de la sangre antes y después de la filtración, la concentración de leucocitos, y la concentración de plaquetas mediante un contador de células sanguíneas automático (Sysmex NE-6000, producido por Toa Medical Electronics) y, a continuación, se obtuvieron las proporciones de eliminación de leucocitos y las proporciones de eliminación de plaquetas.

Proporción de eliminación de leucocitos = $(1 - (\text{número de leucocitos después de la filtración}) / (\text{número de leucocitos antes de la filtración})) \times 100$.

Proporción de eliminación de plaquetas = $(1 - (\text{número de plaquetas después de la filtración}) / (\text{número de plaquetas antes de la filtración})) \times 100$.

La cantidad de producción de bradiquinina se determinó mediante muestras de sangre en el momento de la filtración de la sangre. Tras la medición, se añadió 1,1-fenantrolina 5 mM (Tokyo Kasei) como inhibidor de la descomposición de la bradiquinina. La Tabla 1 muestra las relaciones entre la proporción de eliminación de leucocitos, la proporción de eliminación de plaquetas y la cantidad de producción de bradiquinina.

Cuando se filtró la sangre, también se midió el tiempo durante el cual la sangre estuvo en contacto con el filtro y sangró a través del mismo. La Tabla 2 muestra los resultados. En cuanto al grado de sangrado también se ensayó para su comparación un filtro de sangre convencional compuesto principalmente de HEMA.

Ejemplo Comparativo 1

Se acopló un material poroso hecho de uretano no tratado sin recubrir a un circuito de sangre parecido al utilizado en el Ejemplo 11 y se filtró MAP con el mismo, y se obtuvieron la proporción de eliminación de leucocitos, la proporción de recuperación de plaquetas y la cantidad de producción de bradiquinina. La Tabla 1 muestra los resultados.

Ejemplo Comparativo 2

Se recubrió un material poroso hecho de uretano con un homopolímero que comprendía poli(acrilato de 2-metoxietilo) (PMEA) como polímero de recubrimiento, de la misma forma que en el Ejemplo 12 para obtener un filtro de sangre y se filtró MAP en un circuito de sangre a través del mismo y se obtuvieron la proporción de eliminación de leucocitos, la proporción de recuperación de plaquetas y la proporción de cantidad de producción de bradiquinina. La Tabla 1 muestra los resultados.

TABLA 1

Agente de tratamiento superficial	Proporción de eliminación de leucocitos (%)	Proporción de eliminación de plaquetas (%)	Cantidad de producción de bradiquinina (vs. no tratado)
1 (MEA:DMAPAAm = 80:20)	99,7	99,4	<1/10
2 (MEA:DMAPAAm = 60:40)	99,8	99,9	<1/10
3 (MEA:DMAPMAAm = 80:20)	99,8	99,7	<1/10
4 (MEA:DMAPMAAm = 60:40)	99,9	99,9	<1/10
5 (MEA:DMAEMA = 80:20)	99,9	99,9	<1/10
6 (MEA:DMAEMA = 60:40)	99,9	100	<1/10
7 (MEA:DMAEMA = 20:80)	99,9	100	<1/10
8 (MEA:DAEMA = 80:20)	99,8	99,9	- (Valor no medido)
9 (MEA:DEAEMA = 80:20)	99,7	99,3	<1/10
10 (MEA:DMAEA = 80:20)	99,8	99,9	<1/10
No tratado (Ejemplo Comparativo 1)	87,2	18,1	1
PEMA (Ejemplo Comparativo 2)	93,6	3,7	1/3

Tal como se demuestra en la Tabla 1, todos los agentes de tratamiento superficial en los Ejemplos anteriores mostraron capacidades excelentes de eliminación de leucocitos y plaquetas. En cuanto a la cantidad de producción de bradiquinina en el momento de la filtración, el material de filtro de sangre de la presente invención presentó un valor tan bajo como de 1/10 del tiempo o menos que el del material de filtro no tratado del Ejemplo Comparativo 1. En el Ejemplo Comparativo 2, la cantidad de producción de bradiquinina en el momento de la filtración disminuyó aproximadamente 1/3 del tiempo o menos que el del Ejemplo Comparativo 1 pero la proporción de eliminación de plaquetas fue tan baja como del 3,7%.

TABLA 2

Tiempo de sangrado de la sangre

Agente de tratamiento superficial	Tiempo (segundo)
Ejemplo 1: (MEA:DMAPAAm = 80:20)	15
Ejemplo 2: (MEA:DMAPAAm = 60:40)	17
Ejemplo 3: (MEA:DMAFMAAm = 80:20)	14
Ejemplo 4: (MEA:DMAFMAAm = 60:40)	19
Ejemplo 5: (MEA:DMAEMA = 80:20)	20
Ejemplo 6: (MEA:DMAEMA = 60:40)	22
Ejemplo 7: (MEA:DMAEMA = 20:80)	25
Ejemplo 8: (MEA:DEAEMA = 80:20)	19
Ejemplo 9: (MEA:DEAEMA = 60:40)	22
Ejemplo 10: (MEA:DMAEA = 80:20)	14
Ejemplo 11: (MEA:DMAEA = 60:40)	20
Ejemplo Comparativo 1: No tratado	32
Ejemplo Comparativo 2: PMEA	13

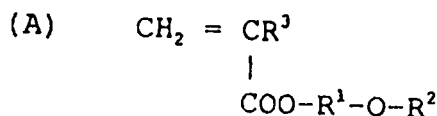
La utilización de un agente de tratamiento superficial con una compatibilidad excelente con la sangre como material de filtro para la eliminación de leucocitos permite eliminar eficazmente leucocitos y plaquetas, al mismo tiempo que se reprime la activación de los componentes de la sangre en el momento de la filtración hasta un nivel bajo, de modo que se dan a conocer medios eficaces en el campo de las preparaciones de sangre seguras y de elevada calidad y de la terapia de eliminación de leucocitos contra enfermedades autoinmunes. La presente invención da a conocer un agente de tratamiento superficial que es muy fácil de producir y que se puede aplicar a materiales compatibles con la sangre para equipos médicos.

Tal como se ha descrito anteriormente, la introducción del copolímero, como mínimo, en una parte de la superficie del material de filtro puede conferir al filtro la compatibilidad con la sangre descrita anteriormente para disminuir la activación de los componentes de la sangre durante la filtración. Además, la excelente afinidad por la sangre conduce a un incremento en la característica de sangrado de sangre a través del filtro de modo que se puede reducir el tiempo de filtración. Si la sangre se retiene en el filtro en el momento de la filtración, se produce una cantidad aumentada de bradiquinina. Por lo tanto, un tiempo de filtración reducido será eficaz para la disminución de la producción de bradiquinina.

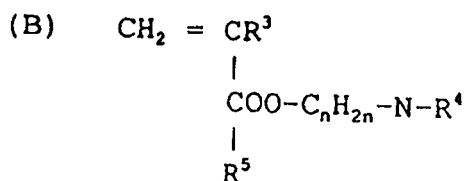
Un copolímero que tiene una compatibilidad excelente con la sangre comprende un (met)acrilato de alcóxialquilo y un comonomero que tiene un grupo funcional básico, un agente de tratamiento superficial para el filtro de sangre que utiliza el mismo, un filtro de sangre recubierto con el mismo sobre la superficie del mismo. El copolímero es útil como material de filtro de sangre para eliminar eficazmente leucocitos y plaquetas mientras se evitan los daños a los componentes de la sangre en el momento de la filtración de sangre hasta un nivel bajo.

REIVINDICACIONES

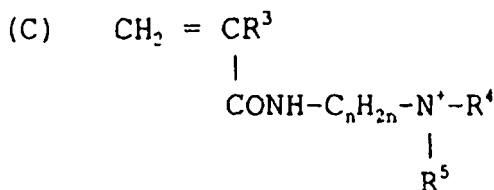
1. Filtro de sangre que comprende un material de filtro tratado superficialmente con un copolímero para la filtración de sangre, en el que dicho copolímero comprende un monómero representado por la fórmula A y, como mínimo, un comonómero seleccionado del grupo que consiste en copolímeros representados por las fórmulas B, C, D y E:



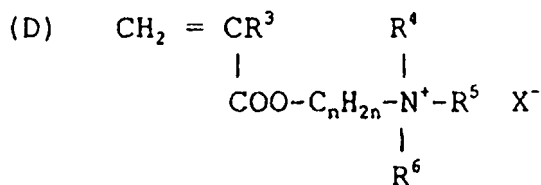
(en la que R^1 es un grupo alquileo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R^3 representa independientemente hidrógeno o un grupo metilo en cada fórmula);



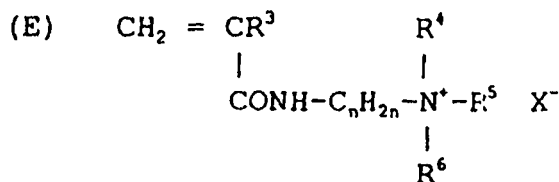
(en la que R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada fórmula, n es un número entero en cada fórmula, y R^3 es tal como se ha definido anteriormente);



(en la que R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se ha definido anteriormente);



(en la que R^3 , R^4 y R^5 son tal como se ha definido anteriormente, R^6 representa independientemente hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada fórmula, n es tal como se ha definido anteriormente, y X^- representa independientemente un ión halógeno, ión sulfónico o ión hidrógeno sulfato);



(R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son tal como se ha definido anteriormente, n es tal como se ha definido anteriormente, y X^- es tal como se ha definido anteriormente).

2. Filtro de sangre, según la reivindicación 1, que comprende el monómero representado por la fórmula A en una cantidad del 10 al 90% molar.

3. Filtro de sangre, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el monómero representado por la fórmula A es (met) acrilato de 2-metoxietilo.

ES 2 295 083 T3

4. Filtro de sangre, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el monómero representado por la fórmula B es, como mínimo, uno que se selecciona del grupo que consiste en (met)acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, (met)acrilato de N,N-dimetilaminopropilo, y (met)acrilato de N,N-dietilaminoetilo.

5 5. Filtro de sangre, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el monómero representado por la fórmula C es, como mínimo, uno que se selecciona entre dimetilaminopropilmetacrilamida y dimetilaminopropilacrilamida.

10 6. Filtro de sangre, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la unidad de filtración es un adsorbente para leucocitos y plaquetas.

15 7. Unidad de filtración de sangre que comprende un cuerpo envolvente que contiene, como mínimo, un tubo de entrada y un tubo de salida, y un filtro de sangre, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se localiza dentro del cuerpo envolvente.

8. Unidad de filtración de sangre, según la reivindicación 7, en la que el filtro de sangre comprende poliuretano o poliéster como componente principal.

20 9. Unidad de filtración de sangre, según la reivindicación 7 u 8, para la eliminación de leucocitos y plaquetas de una suspensión que contiene plaquetas y leucocitos.

25 10. Método para la producción de un filtro de sangre, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende el recubrimiento de la superficie de un material de filtro de sangre con copolímero y el secado con calor del mismo.

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

