



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 169**

51 Int. Cl.:
B01J 20/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04011076 .9**

86 Fecha de presentación : **10.05.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1484106**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2004**

54 Título: **Absorbedor de fibrinógeno III.**

30 Prioridad: **04.06.2003 DE 103 25 304**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es:
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
Else-Kröner-Strasse 2
61352 Bad Homburg, DE

72 Inventor/es: **Metzger, Wolfgang;**
Otto, Veit;
Rüger, Walter y
Schimmel, Martin

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

ES 2 277 169 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).

ES 2 277 169 T3

DESCRIPCIÓN

Absorbedor de fibrinógeno III.

5 La invención se refiere a un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o fibrina en sangre o en plasma sanguíneo, que comprende una matriz orgánica con cadenas laterales sintéticas unidas de forma covalente a la matriz, que presentan grupos hidroxilo terminales formados por la hidrólisis de grupos epoxi, 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 lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la sangre, o que disminuyen su concentración, como se conoce por el documento DE 39 32 971. Esta publicación describe el material adsorbedor como un soporte orgánico con un tamaño de partículas y límites de exclusión determinados, que porta en su superficie un ligando que se fija a la molécula de LDL.

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

20 De la publicación Artificial Organs, Volumen 20, N° 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 inmunoadsorción con adsorbentes de triptófano o fenilalanina. En la terapia de inmunoadsorción 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 se une al PVA por espaciadores de forma covalente. El plasma separado de los glóbulos rojos se hace pasar a través de la columna de adsorción y, a continuación, antes de devolverlo al paciente, se combina nuevamente con los glóbulos rojos. Por medio de esta terapia de inmunoadsorción se reducen simultáneamente de forma significativa las concentraciones de fibrinógeno, IgG e IgM.

30 A pesar de que la adsorción ya se utiliza como un medio para aliviar enfermedades en la práctica clínica diaria, se imponen requisitos crecientes 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.

35 Desde hace algún tiempo se conoce que una microcirculación deficiente de la sangre da lugar a una serie de enfermedades. Como ejemplos se citan las enfermedades mencionadas a continuación.

40 SNC: Ictus, AIT (Accidente Isquémico Transitorio), PRIND (Déficit Neurológico Isquémico Reversible Prolongado), enfermedades vasculares crónicas del SNC, trastornos circulatorios intracraneales crónicos, trastornos circulatorios extracraneales crónicos, trastornos circulatorios cerebrovasculares, demencia, enfermedad de Alzheimer, vértigo central grave.

45 Ojos: trastornos circulatorios crónicos, oclusión vascular aguda.

Oído: hipoacusia, vértigo asociado al oído interno, enfermedad de Menière.

50 Pulmones: hipertensión pulmonar primaria, enfermedades pulmonares veno-oclusivas, hipertensión pulmonar primaria trombotica, enfermedades tromboembólicas de los grandes vasos.

Corazón: vasculopatías de trasplante, infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, enfermedad de los pequeños vasos del corazón, cardiopatía coronaria grave e inoperable, cardiomiopatías.

55 Abdomen: angina abdominal.

Riñones: vasculopatías renales, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica.

Enfermedades arteriales ocluyentes periféricas

60 Oclusiones vasculares agudas

Vasculitis

65 Choque séptico

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

Diabetes Tipos I y II

Retinopatía diabética

5 Neuropatía diabética

Nefropatía diabética.

Hasta la fecha, estas enfermedades se trataban principalmente de forma medicamentosa, y por tanto, a menudo so-
10 lamente se eliminaban los síntomas. Las medidas conocidas hasta la fecha para tratar e influir sobre la microcirculación
y la reología de la sangre consisten en el intercambio de plasma, en la precipitación extracorpórea de LDL-colesterol
inducida por heparina (HELP), y en la adsorción de fibrinógeno con ayuda de un ligando al que se fija específicamente
la fibrina y/o el fibrinógeno. El uso de tal ligando se describe en el documento DE 197 29 591. Como ligandos se men-
15 cionan péptidos que contienen, preferentemente, de 3 a 10 aminoácidos, donde la secuencia especialmente preferida
debe ser glicina-prolina-arginina-prolina-X.

Sin embargo, la fabricación sintética de péptidos representa un procedimiento complejo y costoso, de forma que la
aplicación como ligando de un adsorbedor específico tiene un elevado coste económico. Adicionalmente, los péptidos
desencadenan, a partir de una determinada longitud, reacciones de anticuerpos, de forma que tras la utilización repetida
20 pueden producirse importantes reacciones inmunológicas a largo plazo. Aunque se utilizan oligómeros peptídicos lo
más cortos posible para reducir las defensas inmunitarias, nunca se puede excluir totalmente su inmunogenicidad. Ade-
más, un eventual derrame, un desprendimiento inadvertido de fracciones de péptidos resulta especialmente peligroso,
ya que los péptidos, como componentes de estructuras propias del organismo, representan moléculas biológicamente
25 activas.

También la terapia de inmunoadsorción, 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 consi-
guiente, 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.
30

En los documentos EP-A1-1 132 128 y EP-A1-1 132 129 se describen perlas de adsorción libres de péptidos. Sin
embargo se determinó que las perlas de adsorción descritas en los documentos EP-A1-1 132 128 y EP-A1-1 132 129
muestran una unión a trombocitos demasiado fuerte para una utilización práctica. De este modo, para la aplicación
de tales perlas de adsorción en el marco del empobrecimiento de fibrinógeno en sangre completa o componentes de
35 la sangre tales como PRP (plasma rico en plaquetas) todavía se requieren mejoras, particularmente en relación a una
menor afinidad a trombocitos con una simultánea mayor afinidad por fibrinógeno.

Por tanto, es un objeto de la presente invención lograr un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno
y/o de fibrina en la sangre o en el plasma sanguíneo, que presente altas velocidades de eliminación, que sea fácil de
40 producir y que sea biocompatible, que no genere rechazo inmune y que muestre, respecto a los adsorbentes de la
técnica antecedente, una menor afinidad por trombocitos con una simultánea elevada afinidad por fibrinógeno.

El objetivo se consigue mediante las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

45 La presente invención se refiere particularmente a un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno
y/o de fibrina en sangre o en plasma sanguíneo, que comprende una matriz orgánica con cadenas laterales sintéticas
unidas de forma covalente a la matriz, que presentan grupos hidroxilo terminales formados por la hidrólisis de grupos
epoxi, donde las cadenas laterales sintéticas están exentas de péptidos y carecen de grupos aromáticos.

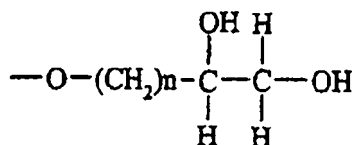
50 Sorprendentemente, se ha comprobado que un adsorbente que comprende una matriz y cadenas laterales sintéticas
unidas de forma covalente a la matriz, que presentan grupos hidroxilo terminales formados por la hidrólisis de grupos
epoxi, provoca una clara disminución del nivel de fibrinógeno, de forma que la microcirculación mejora después del
tratamiento, donde el adsorbedor de acuerdo con la invención presenta a la vez una menor afinidad por trombocitos
respecto a los adsorbedores disponibles de la técnica antecedente.
55

Para la aplicación de un adsorbente de esta clase es importante la posibilidad de 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 la técnica antecedente no son termoestables ni
químicamente estables, al contrario que la matriz de acuerdo con la invención, que es una matriz orgánica y que tiene
60 cadenas laterales estables. Por consiguiente, las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz están
totalmente exentas de péptidos.

Además, se ha demostrado que la presencia de grupos aromáticos en las cadenas laterales afecta negativamente
a la capacidad de unión y que también se reduce la selectividad del adsorbente para fibrinógeno y/o fibrina. Por
65 consiguiente, las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente del adsorbente de acuerdo con la invención carecen
de grupos aromáticos.

ES 2 277 169 T3

El término "sintética" utilizado 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. Por ejemplo, la cadena lateral sintética unida covalentemente a la matriz puede presentar la siguiente estructura:



donde n es un número entero en el intervalo de 1 a 18, preferiblemente de 1 a 10, y mucho más preferiblemente 1.

En principio, se puede concebir el uso de varios materiales como matriz orgánica, como por ejemplo, hidratos de carbono o matrices orgánicas, como copolímeros de acrilatos o metacrilatos, así como poliamidas. En el marco de la presente invención, la matriz orgánica es preferiblemente un copolímero derivado de ésteres de ácido (met)acrílico. Por la expresión "(met)acrilo" se deben entender los compuestos tanto acrílicos como metacrílicos. Más preferiblemente, la matriz orgánica es un copolímero derivado de al menos un (met)acrilato epoxi y al menos un reticulador del grupo formado por di(met)acrilatos de alquilo y di(met)acrilatos de poliglicol. Tales copolímeros se producen preferiblemente por polimerización en suspensión.

Como matriz para el adsorbente de acuerdo con la invención se prefiere, especialmente, un copolímero estadístico, preparado por polimerización de las unidades de monómeros

(i) (met)acrilato de glicidilo, en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 40 al 80% en peso, y mucho más preferiblemente del 60% en peso, y

(ii) dimetracilato de etilenglicol en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 20 al 60% en peso, y mucho más preferiblemente del 40% en peso referido respectivamente al peso total de las unidades de monómeros.

En el marco de la presente invención, se hidroliza la matriz orgánica que contiene los grupos epoxi (grupos oxirano), como por ejemplo, el copolímero que se ha indicado anteriormente, de acuerdo con la invención con formación de grupos hidroxilo terminales, es decir, grupos 1,2-diol. La hidrólisis se puede realizar, por ejemplo, por incubación en una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente hasta 90°C durante un intervalo temporal de aproximadamente 30 minutos hasta 24 horas en NaOH 1 a 8 M, preferiblemente NaOH 4 M. La matriz orgánica presenta preferiblemente un número de hidroxilo en el intervalo de 40 a 1000 $\mu\text{mol/g}$, referido al peso seco del material de adsorción. El número de hidroxilo se puede controlar mediante el contenido de grupos epoxi del copolímero usado.

La matriz puede presentarse en forma de partículas esféricas no agregadas, las llamadas perlas, de fibras o de una membrana, donde la porosidad de la matriz aumenta 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 ventajoso 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 de la matriz orgánica que contienen los grupos hidroxilo terminales.

Otra realización ventajosa de la invención consiste en utilizar el adsorbente de acuerdo con la invención en sangre completa, mediante la elección apropiada de la matriz de soporte. A este objeto, la matriz consiste en partículas esféricas no agregadas, preferiblemente aquellas con un tamaño de partículas en el intervalo de 50 hasta 250 μm , y con una distribución de radio del poro en el intervalo de 10 a 200 nm. De esta forma, los glóbulos rojos pueden entrar en contacto con el material adsorbente sin que la columna se obture o que un número inaceptable de células queden retenidas o se agreguen. Esto se logra en el adsorbente de acuerdo con la invención por el tamaño y la forma esférica de las perlas, dado que las células se deslizan a lo largo de la superficie exterior lisa de las perlas, por lo que se produce solamente 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 glóbulos rojos, el tratamiento del plasma aislado y la reunión de los componentes sanguíneos, con lo que se aumenta 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 adsorbente equipado con el adsorbente de acuerdo con la invención comprende una carcasa que, preferentemente, está conformada como tubos o columnas, y que contiene el adsorbente como material de carga. En lo que respecta a las cantidades de sangre o plasma sanguíneo que se hacen pasar habitualmente, y a la eficiencia del adsorbente de acuerdo con la invención, el adsorbente comprende, preferentemente, un volumen de 250 hasta 1250 ml. El adsorbente se puede utilizar en funcionamiento sencillo, doble o múltiple. En caso de que haya dos o más adsorbentes

ES 2 277 169 T3

5 existe la posibilidad de recubrir, de forma alternativa, un adsorbedor con la sangre o con el plasma sanguíneo, mientras que el otro adsorbedor se regenera. De esta forma, se incrementa adicionalmente la eficacia de uso del adsorbedor de acuerdo con 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, donde, en este caso, la salida se encuentra en el suelo de la carcasa del adsorbedor.

10 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 sanguínea 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.

15 Otro objeto de la presente invención se refiere a un método para la producción del adsorbedor anterior para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o fibrina en sangre o en plasma sanguíneo, que comprende las siguientes etapas:

(a) Producción de la matriz orgánica con cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz, que presentan grupos epoxi terminales,

20 (b) Hidrólisis de los grupos epoxi de la matriz orgánica introduciendo grupos hidroxilo en las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz y

(c) en un caso dado, tratamiento térmico del material obtenido en la etapa (b) a una temperatura de $\geq 100^{\circ}\text{C}$.

25 Por tal procedimiento se obtiene un material de adsorción que es fácil de producir y biocompatible y que no provoca rechazo inmune. Es sorprendente que la hidrólisis, fácil de realizar, de la matriz orgánica con cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz, que presentan grupos epoxi terminales, como se ha descrito anteriormente, conduce a un material de adsorción con una capacidad de unión de fibrinógeno excelente con una simultánea afinidad reducida a trombocitos.

30 Para la aplicación de un adsorbente de esta clase es importante la posibilidad de esterilización, en especial de la esterilización térmica en el intervalo de preferiblemente 100 a 140°C , más preferiblemente 121°C , durante un intervalo de tiempo de por ejemplo 20 min a 60 min, dado que la sangre tratada se debe suministrar nuevamente al paciente y no debe provocar sepsis ni inflamaciones. Es especialmente ventajoso que en una única etapa del procedimiento se pueda realizar el tratamiento térmico y la esterilización. Además, se ha observado que el adsorbedor que se puede obtener de acuerdo con la invención es biocompatible.

La matriz orgánica usada en el método de acuerdo con la invención se puede producir particularmente por una polimerización en suspensión, como se describe por ejemplo en el documento WO 95/26988.

40 Como matriz para el adsorbente en el marco del método de acuerdo con la invención se prefiere, especialmente, un copolímero estadístico, preparado por polimerización de las unidades de monómeros

(i) (met)acrilato de glicidilo, en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 40 al 80% en peso, y mucho más preferiblemente del 60% en peso, y

45 (ii) dimetracrilato de etilenglicol en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 20 al 60% en peso, y mucho más preferiblemente del 40% en peso

referido respectivamente al peso total de las unidades de monómeros.

50 La hidrólisis se puede realizar, en el marco del método de acuerdo con la invención, por ejemplo, por incubación a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente hasta 90°C durante un intervalo temporal de aproximadamente 30 minutos hasta 24 horas en NaOH 1 a 8 M, preferiblemente NaOH 4 M.

55 Ejemplo

Se produjo un copolímero de dimetracrilato de etilenglicol (EGDMA) y glicidilmetacrilato (GMA) por polimerización en suspensión de acuerdo con el método descrito en el documento WO 95/26988. Se añadió una mezcla de 181 g de EGDMA y 272 g de GMA y los disolventes ciclohexanol (542 g) y dodecanol (54 g) y el iniciador AIBN (1% en peso referido a la totalidad de los componentes monoméricos) a 3075 ml de una solución de polivinilalcohol en agua, mezclándolos. La mezcla se polimerizó a 54°C durante 2 h. Después de la polimerización del resto de los monómeros a 75°C y 88°C , se lavó el material obtenido con isopropanolol y agua, y se fraccionó.

65 El material obtenido de esta manera se sometió a hidrólisis con NaOH 4 M a una temperatura de aproximadamente 70°C durante 30 minutos.

Se rellenaron columnas de cromatografía pequeñas con 5 ml de material de adsorción (AM) esterilizado térmicamente. El pretratamiento del adsorbedor con 80 ml de solución electrolítica (solución primaria) se realizó con un

ES 2 277 169 T3

caudal de 5,2 ml/min por una bomba de manguera. A continuación se procesaron 30 ml de sangre completa (15:1 anticoagulado con citrato) por la columna con un caudal de 3,25 ml/min. Se recogieron seis fracciones de 5 ml. Las concentraciones de fibrinógeno en el valor previo al procesado y en las fracciones individuales se determinaron por el método de CLAUSS (Clauss, A., Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens: Acta Haematologica (1957) 17, 237-246) en el coagulómetro Thrombotimer 4 (Behnk-Elektronik, Norderstedt). La capacidad de fijación se obtiene de las diferencias entre los valores previos y los posteriores y se dieron como fibrinógeno [mg] absoluto unido por gramo AM en peso húmedo (FG) (véase Figura 1). La proporción de recuperación de trombocitos se determinó por la determinación del hemograma del valor previo y de las fracciones individuales en el analizador de células Sysmex K-1000 (Fa. Sysmex) y se dio como disminución porcentual respecto al valor previo (véase Figura 2). El ensayo se realizó con ocho donantes de sangre diferentes. La media de los valores previos de fibrinógeno determinados era de 328 mg/dl \pm 78 mg/dl.

En la Fig. 1 se muestra la disminución de fibrinógeno, es decir, la unión de fibrinógeno en mg referido a g AM FG, en comparación con determinados adsorbentes de referencia o de comparación. En la Fig. 2 se muestra la proporción de recuperación de trombocitos o recuperación de trombocitos, referido al % de valor previo, en comparación a los correspondientes adsorbentes de referencia o de comparación elegidos. De este modo:

Hidroxi-FB	es un adsorbedor de acuerdo con la invención del ejemplo anterior
20 Amino-FB	es un adsorbedor de acuerdo con el ejemplo 2 del documento EP-A1-1 132 129
FB FIB PK	es un adsorbedor de acuerdo con el documento EP-A1-1 132 128 con matriz orgánica basada en un copolímero de glicidilmetacrilato y dimetilacrilato de etilenglicol
25 FB Dali	es un adsorbedor de acuerdo con el ejemplo 1 del documento EP-A1-0 424 698
Eupergit FIB PK	es un adsorbedor de acuerdo con el documento EP-A1-1 132 128 con matriz orgánica basada en Eupergit, distribuido por Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt
30 Hidroxi-Eupergit	es un hidrolizado por NaOH de Eupergit.

Se reconoce en la Figura 1 que el adsorbedor de acuerdo con la invención une fibrinógeno casi igual de fuerte como el material de soporte aminado descrito en los documentos EP-A1-1 132 129 o EP-A1-1 132 128. Además, en la Figura 1 se reconoce que el adsorbedor de acuerdo con la invención une fibrinógeno claramente más fuerte que, por ejemplo, el hidrolizado de Eupergit, distribuido por Röhm GmbH & Co. KG, Darmstadt. El efecto sorprendente de la presente invención se observa en la Figura 2. El adsorbedor de acuerdo con la invención, que une fibrinógeno casi igual de fuerte que el material de soporte aminado descrito en los documentos EP-A1-1 132 129 o EP-A1-1 132 128, muestra en relación al mismo una recuperación de trombocitos espectacularmente aumentada. El adsorbedor de acuerdo con la invención destaca de este modo de forma sorprendente por una clara disminución del nivel de fibrinógeno con una simultánea menor afinidad por trombocitos, y por tanto es superior a los adsorbentes que se han descrito anteriormente de referencia o de comparación en este balance de características.

Sin compromiso, una explicación de este sorprendente efecto de los adsorbentes de acuerdo con la invención se podría basar en que la interacción de fibrinógeno con los trombocitos se realiza por la interacción de GP IIb/IIIa (glicoproteína de membrana trombocitaria) con secuencias de unión de integrina de los dominios D de la molécula de fibrinógeno. Según la fuerza de unión de fibrinógeno a superficies no fisiológicas, que aumenta cuando aumenta el grado de hidrofobicidad, se puede modificar la conformación de los dominios D, lo que conduce a que los trombocitos ya no puedan interactuar. Por tanto, los adsorbentes de acuerdo con la invención combinan una gran unión a fibrinógeno con una gran recuperación de trombocitos, y de este modo también se pueden considerar de forma ventajosa para el uso de sangre completa.

55

60

65

ES 2 277 169 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o fibrina en sangre o plasma sanguíneo, que comprende una matriz orgánica con cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz, que presentan grupos hidroxilo formados por la hidrólisis de grupos epoxi terminales, donde las cadenas laterales sintéticas están exentas de péptidos y carecen de grupos aromáticos.
- 10 2. El adsorbedor de acuerdo con la reivindicación 1, donde la matriz orgánica es un copolímero derivado de ésteres de ácido (met)acrílico.
3. El adsorbedor de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde la matriz orgánica presenta un número de hidroxilo en el intervalo de 50 a 1000 $\mu\text{mol/g}$, referido al peso seco del material de adsorción.
- 15 4. El adsorbedor de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, donde la matriz orgánica es un copolímero derivado de al menos un (met)acrilato epoxi y al menos un reticulador elegido del grupo formado por di(met)acrilatos de alquilo y di(met)acrilatos de poliglicol.
- 20 5. El adsorbedor de acuerdo con la reivindicación 4, donde el copolímero es un copolímero estadístico, preparado por polimerización de las unidades de monómeros
- (i) (met)acrilato de glicidilo, en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 40 al 80% en peso, y mucho más preferiblemente del 60% en peso, y
- 25 (ii) dimetracrilato de etilenglicol en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 20 al 60% en peso, y mucho más preferiblemente del 40% en peso
- referidas respectivamente al peso total de las unidades de monómeros.
- 30 6. El adsorbedor de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, donde la matriz orgánica se compone de partículas esféricas no agregadas.
7. El adsorbedor de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, donde la matriz orgánica se compone de partículas esféricas no agregadas con un tamaño de partículas de 50 hasta 250 μm .
- 35 8. El adsorbedor de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, donde la matriz orgánica se compone de partículas esféricas no agregadas con un tamaño de partículas de 50 hasta 250 μm , y una distribución del radio de poro en el intervalo de 10 a 200 nm.
- 40 9. Uso del adsorbedor de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, para la producción de un adsorbedor para disminuir la concentración de fibrinógeno y/o de fibrina en sangre o en plasma sanguíneo.
10. Un método para producir el adsorbedor de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende las siguientes etapas:
- 45 (a) Producción de la matriz orgánica con cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz, que presentan grupos epoxi terminales,
- (b) Hidrólisis de los grupos epoxi de la matriz orgánica introduciendo grupos hidroxilo en las cadenas laterales sintéticas unidas covalentemente a la matriz y
- 50 (c) en un caso dado, tratamiento térmico del material obtenido en la etapa (b) a una temperatura de $\geq 100^\circ\text{C}$.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde la matriz orgánica producida en la etapa (a) presenta un contenido de grupos epoxi de 25 a 500 $\mu\text{mol/g}$, referido al peso seco del material de adsorción.
- 55 12. El método de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, donde la matriz orgánica es un copolímero derivado de al menos un (met)acrilato epoxi y al menos un reticulador, elegido de un grupo formado por di(met)acrilatos de alquilo y di(met)acrilatos de poliglicol.
- 60 13. El método de acuerdo con la reivindicación 12, donde el copolímero se produce por una polimerización en suspensión.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, donde el copolímero es un copolímero estadístico, preparado por polimerización de las unidades de monómeros
- 65 (i) (met)acrilato de glicidilo, en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 40 al 80% en peso, y mucho más preferiblemente del 60% en peso, y

ES 2 277 169 T3

(ii) dimetracilato de etilenglicol en una cantidad del 5 al 95% en peso, preferiblemente del 20 al 60% en peso, y mucho más preferiblemente del 40% en peso

referidas respectivamente al peso total de las unidades de monómeros.

5

15. El método de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 10 a 14, donde se realiza la hidrólisis por incubación a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 90°C durante un intervalo de tiempo de 30 minutos a 24 horas en NaOH 1 a 8 M, preferiblemente NaOH 4 M.

10

16. El método de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 10 a 15, donde el tratamiento térmico es un tratamiento de esterilización a una temperatura en el intervalo de 100 a 140°C.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1
Capacidades de unión de fibrinógeno en comparativa

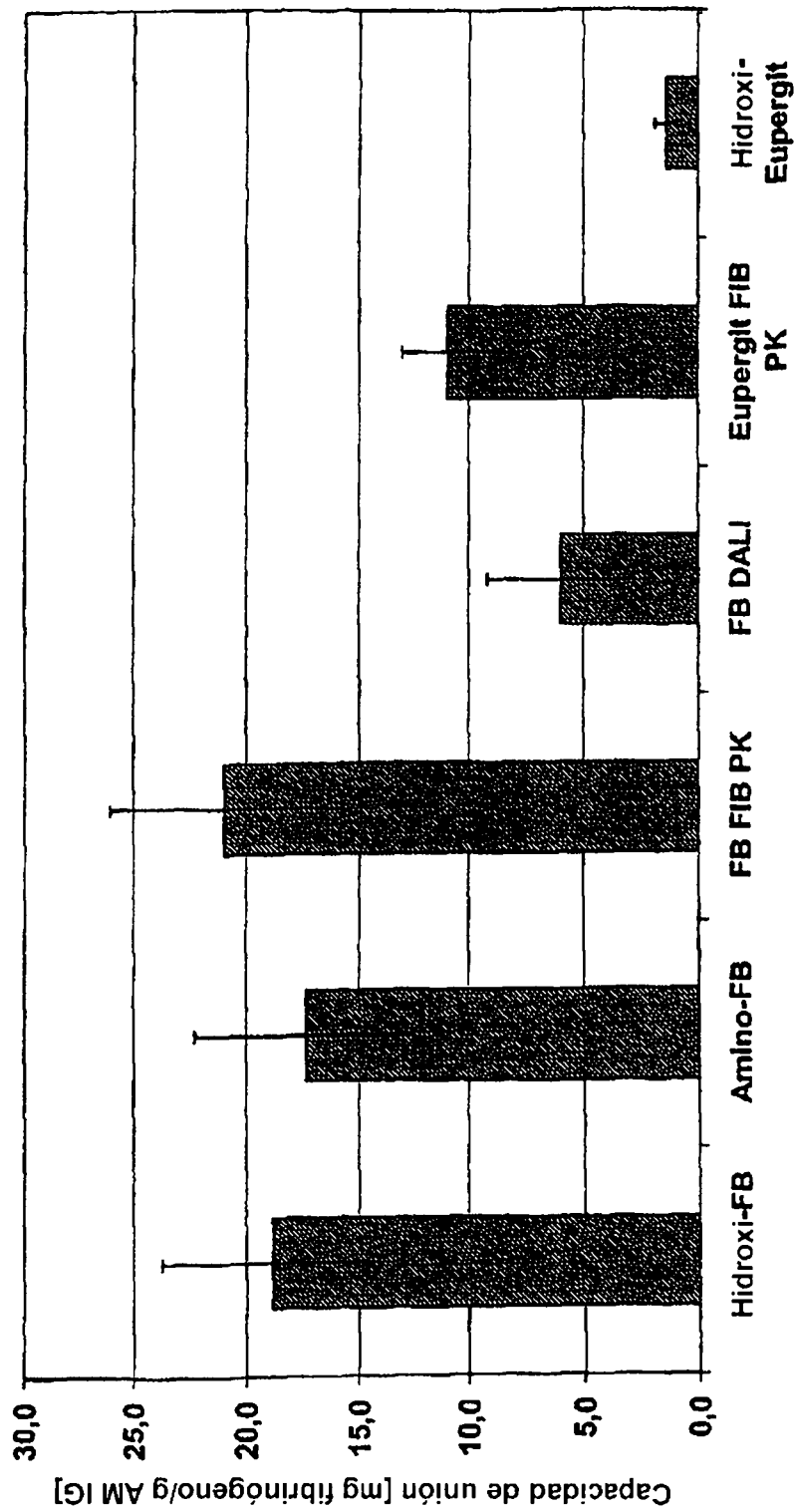


Figura 2

