

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 305**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

C07K 14/765 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09757186 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2285414**

54 Título: **Análogo completamente sintético de albúmina**

30 Prioridad:

30.05.2008 DE 102008027133

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

06.06.2013

73 Titular/es:

**LS MEDCAP GMBH (100.0%)
Im Lotzenäcker 3
72379 Hechingen, DE**

72 Inventor/es:

LEHMANN, HANS-DIETER

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 406 305 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

Análogo completamente sintético de albúmina.

5 La presente invención se refiere a un compuesto que se puede utilizar en revestimientos para superficies que se ponen en contacto con sangre para mejorar la hematocompatibilidad de la superficie así como a un revestimiento de este tipo y a un dispositivo médico con, al menos, una superficie de este tipo.

10 Tales compuestos, composiciones de revestimiento así como procedimientos para el revestimiento de superficies de dispositivos médicos son conocidos en diversas formas en el estado de la técnica.

15 En muchos tratamientos médicos se usan dispositivos médicos de este tipo, que presentan superficies de plástico que se ponen en contacto con la sangre de un paciente durante un mayor o menor periodo de tiempo. En el caso de estos dispositivos se trata, por ejemplo, de aparatos desechables para una máquina de circulación extracorpórea, oxigenadores, dializadores, ultrafiltros, catéteres, órganos artificiales tales como corazón o riñón, membranas de intercambio gaseoso o prótesis vasculares, no habiéndose de entender esta enumeración como limitante.

20 En todos estos aparatos médicos, el contacto que se produce con ello de la sangre con superficies poliméricas hidrófobas activa distintos mecanismos de defensa en la sangre. Esto se cumple, particularmente, al hacer pasar sangre a través de dializadores o ultrafiltros que presentan membranas hidrófilas, sin embargo, también al hacer pasar sangre a través de oxigenadores con membranas hidrófobas y con antiespumantes de gran superficie, existiendo, en este caso, caudales bastante mayores de la sangre.

25 En este caso, son responsables de reacciones indeseadas en la sangre no solo el traumatismo debido al flujo, sino, sobre todo, también las propiedades de las propias superficies de plástico.

30 A este respecto, puede producirse la adherencia de constituyentes de la sangre a superficies de plástico y la coagulación, lo que aumenta, por un lado, el riesgo de alteraciones funcionales de los aparatos y, por otro lado, el riesgo de trombosis. Además se produce principalmente una activación de constituyentes del sistema inmunitario que se encuentran en la sangre, particularmente del sistema de complemento. Sin embargo, una activación de este tipo de la respuesta inmunitaria es desventajosa particularmente en vista del estado de salud dañado de los pacientes y, por tanto, se debe evitar.

35 Por tanto, es deseable tener disponibles superficies de plástico que presenten una buena tolerancia de la sangre para aparatos y accesorios médicos que se ponen en contacto con la sangre.

Por una buena tolerancia de la sangre, es decir, hematocompatibilidad, se entiende generalmente la propiedad de una superficie o sustancia de que con el contacto con la sangre no active ni la coagulación de la sangre ni los mecanismos de defensa del cuerpo contra la superficie extraña o la sustancia.

40 Para conseguir esto se sabe cómo revestir las superficies de plástico que se ponen en contacto con la sangre de tal manera que las mismas presenten una hematocompatibilidad mejorada.

45 A este respecto, se tiene que tener en cuenta que, por ejemplo, la carcasa del dializador, los oxigenadores y los accesorios correspondientes están fabricados, preferentemente, de policarbonato claro, cuya transparencia y aspecto no se deben alterar por tales revestimientos hidrofílicos. Además, se tiene que prestar atención a que tales revestimientos se lleven a cabo antes de la esterilización de los correspondientes aparatos médicos, para reducir un traumatismo de la sangre con la utilización de aparatos terminados de preparar industrialmente. Esto es importante con el trasfondo de que se necesitan dispositivos médicos tolerantes con la sangre y estériles que se pueden tener en el almacén y que están listos para su uso en cualquier momento y, sobre todo, en caso de emergencia.

50 En este contexto es sabido, por ejemplo, cómo inhibir la coagulación de la sangre mediante una administración de alta dosis de heparina o, por el contrario, unir la heparina a aquellas superficies que se ponen en contacto con la sangre.

55 Además, se sabe cómo obtener una cierta hematocompatibilidad de superficies de plástico mediante el enjuagado previo con sangre del paciente o mediante revestimiento con constituyentes de sangre de procedencia humana, animal o biotecnológica.

60 En este caso, es ante todo la proteína albúmina existente en grandes cantidades en la sangre, que se adsorbe rápidamente en las superficies hidrófobas y que, entonces, se desnaturaliza en estas superficies, por lo que se hidrofílican las superficies.

65 Además, se sabe cómo mejorar mediante el revestimiento de superficies de plástico con tensioactivos sintéticos la hematocompatibilidad dentro o en aparatos y/o accesorios médicos.

Sin embargo, los procedimientos descritos hasta ahora presentan todas determinadas desventajas.

La inhibición de coagulación de la sangre mediante heparina está contraindicada particularmente en medicina de urgencias y, en particular, en pacientes que presentan eventualmente traumatismos mecánicos o químicos, ya que por ello se pueden producir hemorragias intensificadas.

Con el enjuagado previo con sangre del paciente es particularmente desventajoso que el revestimiento se pueda realizar solo inmediatamente antes del uso de los dispositivos a revestir de este modo. Con ello, en los tratamientos de emergencia se perdería un tiempo importante, lo que podría conducir a un considerable perjuicio para la salud del paciente. Además, este tratamiento alberga el inconveniente de que solo se puede usar con una estrecha limitación temporal. Debido a que la albúmina que se deposita en las superficies lipófilas durante el enjuagado previo del dispositivo con sangre del paciente es desplazada con facilidad de las superficies por otras sustancias lipófilas, en este caso se produce un empeoramiento constante de la hematocompatibilidad.

También la desnaturalización de albúmina en las superficies lipófilas puede conducir a una liberación aumentada de sustancias lipófilas unidas a la albúmina, tales como medicamentos o toxinas, por lo que el efecto de los medicamentos utilizados es más difícil de estimar y pueden sobrevenir efectos tóxicos. Además, con este procedimiento no es posible ningún control de la calidad del revestimiento.

Con el revestimiento con constituyentes de sangre de origen humano o animal, particularmente el riesgo de infección es un factor que dificulta en gran medida la autorización oficial de tales revestimientos. Además, en el caso de tales revestimientos se pueden producir reacciones de intolerancia.

El revestimiento con constituyentes obtenidos biotecnológicamente, por el contrario, es desventajoso particularmente debido a los costes que se producen en relación con la obtención y purificación de estas sustancias.

Para afrontar estos problemas así como los problemas de la autorización en revestimientos de albúmina, por tanto, existe una necesidad de materiales de revestimiento novedosos, fisiológicamente seguros para la hidrofiliación de superficies poliméricas, pudiéndose presuponer en este caso también la ausencia de virus y otros factores de riesgo biológicos.

Para el revestimiento hematocompatible de superficies de plástico, por tanto, se usan cada vez con más frecuencia sustancias sintéticas, tales como polímeros o tensioactivos.

En este contexto, el documento US 6.670.199 describe distintos revestimientos que contienen como estructura de base el tensioactivo Pluronic™, que puede estar conjugado con distintas biomoléculas.

En el documento WO 2007/01994 se mostró que estos revestimientos ciertamente presentan propiedades antitrombogénicas, sin embargo, al mismo tiempo conducen también a un intenso empeoramiento de la activación de complemento. Con ello, el revestimiento conocido no presenta una buena tolerancia de la sangre. Además, tiene la desventaja de que la uniformidad del revestimiento solo se puede controlar con dificultad.

Otra exigencia en cuanto a los procedimientos de revestimiento consiste en que durante el funcionamiento de los aparatos médicos provistos de superficies revestidas correspondientemente no se debe producir una eliminación por lavado de material de revestimiento de las superficies revestidas. De hecho, una eliminación por lavado de este tipo podría causar, después de devolver la sangre al torrente circulatorio del paciente, efectos tóxicos, tales como, por ejemplo, el desencadenamiento de reacciones inflamatorias.

Es sabido que las sustancias sintéticas se consideran como extrañas en la sangre casi sin excepción y que desencadenan mecanismos de defensa. La unión de grupos de óxido de polietileno (PEO) a tales moléculas extrañas tiene un efecto de enmascaramiento y, por tanto, es capaz de suprimir las reacciones inmunológicas de defensa. En este contexto, el documento WO 2007/019994 A1 divulga el uso de determinados tensioactivos de éster en revestimientos hematocompatibles de superficies lipófilas. Estos tensioactivos de éster presentan hasta seis restos de ácido graso de cadena larga, a los que están unidas cadenas de óxido de polietileno. Debido a estos restos de PEO unidos, los tensioactivos son solubles en agua.

El enmascaramiento inmunológico mediante grupos de PEO se utiliza también durante la fabricación de sangre artificial a partir de hemoglobina de origen animal, tal como se conoce, por ejemplo, por el documento WO 2002/000230 A1. Para esto, mediante la unión de cadenas de óxido de polietileno se enmascaran sustancias extrañas para el cuerpo, por lo que se puede disminuir el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria.

Por el documento WO 2007/019994 A1 que se ha mencionado anteriormente es sabido que debido a la combinación de una gran parte de molécula lipófila, que permite a través de fuerzas de van-der-Waals una adherencia relativamente intensa a superficies lipófilas, con cadenas de PEO unidas que enmascaran la sustancia con respecto a los componentes de la respuesta inmunitaria, con uno de los tensioactivos de éster que se han descrito, que se comercializa como Cremophor™, se puede conseguir una activación de complemento disminuida con respecto a

Pluronic™.

5 Sin embargo, los ensayos comparativos en la empresa de la solicitante ha mostrado que también se producen cambios en la sangre que se pone en contacto con superficies revestidas con Cremophor™ frente a sangre humana idéntica, no puesta en contacto con superficies, que indican una intensa activación de componentes del sistema inmunitario.

10 Por tanto, con este trasfondo, la presente invención se basa en el objetivo de facilitar una nueva clase de compuestos que se puedan usar en revestimientos para superficies que se ponen en contacto con la sangre y que presenten propiedades hematocompatibles mejoradas con respecto a los compuestos conocidos.

15 De acuerdo con la invención, este objetivo se resuelve facilitando un análogo completamente sintético de albúmina con al menos una estructura de base tridimensional, que presenta al menos dos zonas de articulación unidas en una forma definida geométricamente entre sí, a las que está unido covalentemente al menos un resto.

De este modo, el objetivo en el que se basa la invención se resuelve por completo.

20 De hecho, los inventores de la presente solicitud han observado que mediante el uso de los nuevos análogos de albúmina en revestimientos se mejora claramente la hematocompatibilidad de superficies de plástico que se ponen en contacto con la sangre frente a sustancias y procedimientos de revestimiento conocidos en el estado de la técnica.

25 Con este trasfondo, la presente invención se refiere también a un revestimiento hematocompatible para superficies que se ponen en contacto con la sangre, que contiene al menos un nuevo análogo completamente sintético de albúmina.

30 Además, la presente invención se refiere a un dispositivo médico con al menos una superficie de este tipo así como al uso del nuevo análogo de albúmina en un revestimiento para superficies poliméricas que se ponen en contacto con sangre.

En el nuevo análogo de albúmina es ventajoso que mediante la estructura de base tridimensional usada de acuerdo con la invención se pueda representar una parte de molécula lipófila que presenta una mayor densidad espacial que las sustancias conocidas, en las que se usan alifatos lineales como enlazadores.

35 Esto conduce, por un lado, a una interacción más intensa de van-der-Waals de los nuevos análogos de albúmina con superficies lipófilas y, con ello, a una mejor adherencia, sin embargo, debido a la menor necesidad de espacio de la parte de molécula lipófila favorece también la solubilidad en medio acuoso.

40 La buena solubilidad en medio acuoso es ventajosa debido a que durante el revestimiento de superficies de plástico con agentes de revestimiento que presentan disolventes orgánicos puede producirse corrosión interna con fisuras.

45 Las zonas de articulación definen la disposición espacial de los restos unidos a ello covalentemente y ofrecen, de este modo, la ventaja de que con la adherencia del nuevo compuesto a una superficie lipófila se produce un patrón de distribución organizado de las partes de molécula hidrófilas sobre la superficie.

Con ello, con el nuevo análogo de albúmina se puede causar una ocupación homogénea de la superficie con partes de molécula que transmiten hematocompatibilidad, tal como no es posible o no se conoce en las sustancias conocidas con una estructura de base espacialmente indefinida.

50 Todo esto conduce, con el uso del nuevo análogo de albúmina, a una mejora considerable de la calidad del revestimiento con una cantidad al mismo tiempo disminuida de las sustancias de revestimiento a utilizar.

55 En la empresa de la solicitante se ensayaron tres ejemplos distintos de realización del nuevo análogo de albúmina en el ensayo de bucle de Chandler (Chandler-loop) con respecto a sus propiedades hematocompatibles y se compararon con las propiedades de Cremophor®EL. En este caso, los nuevos análogos de albúmina, particularmente con respecto al número de plaquetas comprobado después de la exposición en la sangre ensayada y su concentración de tromboglobulina, que representa una medida de la activación del sistema inmunitario, resultaron ser superiores al Cremophor®EL conocido.

60 Además, el inventor ha comprobado que el nuevo análogo de albúmina se excreta a través del riñón, de tal manera que, a diferencia de la albúmina humana, se puede eliminar de la sangre del paciente a través del riñón.

65 Con este trasfondo, la presente invención se refiere también al uso del nuevo análogo de albúmina para la desintoxicación intracorpórea.

El nuevo compuesto se denomina análogo de albúmina debido a que, al igual que la albúmina humana, está presente en la sangre y en soluciones acuosas en forma coloidal. Tiene zonas hidrófilas e hidrófobas. Las zonas hidrófilas causan, a este respecto, la solubilidad en agua, mientras que las partes hidrófobas están presentes en el estado de solución en el interior del elipsoide de la molécula y forman bolsillos en los que se pueden transportar sustancias lipófilas, por ejemplo, medicamentos hidrófobos o, en el caso de hepatitis, bilirrubina.

De hecho, los nuevos análogos de albúmina presentan afinidades muy altas por sustancias hidrófobas y también como complejo cargado con toxina todavía se excretan a través del riñón. Por ello se ofrece la posibilidad de unir, mediante suministro de una sustancia de acuerdo con la invención, las sustancias lipófilas tóxicas que se encuentran en la sangre en un complejo y excretar las mismas a través de los riñones.

A este respecto, en el caso del nuevo análogo de albúmina se prefiere que la estructura de base tridimensional esté seleccionada entre el grupo que comprende aromáticos sencillos, aromáticos condensados, heteroaromáticos sencillos, heteroaromáticos condensados y productos de hidrogenación de las clases de sustancias que se han mencionado anteriormente.

En este caso, es ventajoso que tales compuestos mono- o policíclicos presenten una estructura tridimensional definida que cause en el análogo de albúmina de acuerdo con la invención una organización ventajosa de las estructuras de base y restos así como una elevada densidad espacial de las partes de molécula lipófilas.

En el caso de los aromáticos condensados, heteroaromáticos sencillos y/o heteroaromáticos condensados existe una geometría esencialmente plana, de tal manera que durante la interacción de las estructuras de base con las partes lipófilas de los restos unidos a esto se forma una superficie de contacto ideal para la formación de interacciones de van-der-Waals con superficies lipófilas.

En el caso de los productos de hidrogenación de aromáticos o heteroaromáticos se obtiene un efecto ventajoso, por un lado, a partir de la posibilidad de unir zonas de articulación en posiciones definidas de forma axial o ecuatorial con las estructuras de base, por lo que, por ejemplo, con una ocupación diferencial de zonas de articulación axiales o ecuatoriales con restos lipófilos o hidrófilos se pueden representar partes de molécula organizadas espacialmente de distinta función. Por otro lado, se obtiene un efecto ventajoso a partir de la flexibilidad relativa de una estructura de anillo hidrogenada que posibilita, con la obtención simultánea considerable de una alineación definida, una adherencia eficaz e interacción de van-der-Waals incluso con superficies poliméricas intensamente estructuradas.

En un perfeccionamiento se prefiere que el al menos un resto presente zonas internas que estén unidas a las zonas de articulación y que presente zonas externas que estén unidas a las zonas internas.

En este caso, es ventajoso que las zonas internas y externas, que presentan diferentes propiedades en vista, por ejemplo, de su hidrofilia, puedan formar mediante recolocación o colocación conjunta formas, por ejemplo, un núcleo y una cubierta. Estas formas pueden interaccionar, a su vez, en vista, por ejemplo, de su hidrofilia de forma energéticamente preferente con distintos medios o superficies.

A este respecto se prefiere que las zonas internas presenten zonas lipófilas y las zonas externas, zonas hidrófilas.

En el caso de compuestos que se encuentran en solución en medio acuoso, en este caso es ventajoso que las zonas lipófilas dispuestas en el interior se apantallen mediante las zonas hidrófilas dispuestas en el exterior del medio circundante, lo que conduce a una solubilidad aumentada.

Por el contrario, con compuestos asociados a una superficie lipófila es ventajoso que las zonas lipófilas de la estructura de base y de los restos se encuentren próximas o formen una parte de molécula lipófila continua, lo que posibilita una interacción de van-der-Waals eficaz con la superficie lipófila.

A este respecto se prefiere que las zonas lipófilas se formen por cadenas de alquilo que configuran una intensa interacción de van-der-Waals con superficies lipófilas.

Además, se prefiere que se formen zonas hidrófilas por cadenas de óxido de polietileno (PEO) que presentan propiedades hidrófilas, que posibilitan una buena solubilidad en agua de los nuevos análogos de albúmina y la formación de una superficie de contacto hidrófila con efecto antitrombogénico y hematocompatible.

Además, las cadenas de PEO son adecuadas, tal como se describe en el documento que se ha mencionado anteriormente WO 2002/000230 A1, para enmascarar las sustancias extrañas para el cuerpo frente al sistema inmunitario y disminuir, de este modo, el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria.

Además, las cadenas de alquilo sirven para la ampliación adicional de la parte de molécula lipófila, para reforzar la unión de los nuevos análogos de albúmina a superficies lipófilas. Por el contrario, las cadenas de PEO transmiten la solubilidad en medio acuoso, por ejemplo, en una solución de revestimiento para aplicar un revestimiento mediante enjuagado sobre una superficie.

Además, se prefiere que una terminación de cadena esté saturada en restos con restos orgánicos.

Ya que los grupos hidroxilo terminales contribuyen a la activación del sistema de complemento, en este caso es ventajoso que un extremo de cadena generado mediante saturación con un resto orgánico, por ejemplo, mediante un grupo metoxilo o mediante acetilación, con el contacto con la sangre no desencadene, o solo ligeramente, la respuesta de complemento.

En un perfeccionamiento se prefiere que los restos estén unidos unos con otros mediante al menos un puente.

En este caso, es ventajoso que adicionalmente a la organización espacial de los restos a través de las estructuras de base mediante puentes se genere un grado de organización espacial aumentado nuevamente de los restos unos con respecto a otros.

Entonces, en este caso se tiene que prestar atención a que debido a la definición espacial introducida de los restos unos con respecto a otros no disminuya o se impida significativamente la solubilidad en medios acuosos ni la adhesión a superficies lipófilas ni el proceso de recolocación durante la adhesión de moléculas que se encuentran en solución a una superficie lipófila.

En una forma de realización de los nuevos análogos de albúmina se prefiere que presente, al menos, dos estructuras de base que están unidas entre sí mediante al menos una unidad de puenteo.

En este caso, es ventajoso que mediante la unión de varias estructuras de base entre sí se puede aumentar adicionalmente el grado de la organización espacial o plana. Esto conduce a un aumento adicional de la calidad del revestimiento.

Además, de forma análoga a estructuras proteicas tales como, por ejemplo albúmina, mediante la colocación conjunta de las partes de molécula lipófilas en el interior de la molécula se puede mejorar adicionalmente la solubilidad en medio acuoso y contrarrestarse, al mismo tiempo, la formación de agregados de varias moléculas.

Además, mediante la cantidad de estructuras de base unidas entre sí mediante una unidad de puenteo se puede variar también la cantidad de los restos unidos a las estructuras de base en toda la molécula.

Además, se prefiere que la unidad de puenteo presente un puente de alquilo de la fórmula $(CH_2)_n$ con una longitud de $n = 2$ a 18.

A este respecto, es ventajoso que mediante un puente de alquilo entre dos estructuras de base se pueda representar una parte de molécula lipófila relacionada de mayor tamaño, lo que aumenta, a su vez, la configuración de interacciones de van-der-Waals.

Además, se prefiere que la unidad de puenteo presente, al menos, una ramificación a la que está unido un resto.

En este caso es ventajoso que, por ejemplo, mediante la introducción de una ramificación lipófila en la unidad de puenteo se puede ampliar adicionalmente la parte de molécula lipófila.

Además, en el caso de una unidad de puenteo ramificada una o varias veces se pueden introducir restos hidrófilos tales como, por ejemplo, cadenas de PEO, que mediante el apantallamiento mejorado de la parte de molécula lipófila frente al medio acuoso o la sangre aumentan la solubilidad y la hematocompatibilidad de la molécula.

De acuerdo con un perfeccionamiento de los nuevos análogos de albúmina se prefiere que en algunas zonas de articulación, restos y/o unidades de puenteo estén incluidas funciones hidrófilas, por ejemplo, grupos iónicos tales como, por ejemplo, aniones de carboxilato, fosfato o sulfonato.

En este caso, es ventajoso que la inclusión de grupos iónicos facilita el control de la calidad de un revestimiento con los nuevos análogos de albúmina. De este modo se pueden incluir grupos aniónicos que se tiñen con fines de control con colorantes catiónicos y, a continuación, se detectan visual o automáticamente. En resumen, en los nuevos análogos de albúmina que se usan en solución acuosa o emulsión es ventajoso que pueden poseer una elevada parte lipófila y, a pesar de esto, son adecuados para el revestimiento mediante medios acuosos. En el medio acuoso, las zonas lipófilas están completamente apantalladas por las zonas hidrófilas. En las superficies de plástico lipófilas se despliega la parte lipófila de los nuevos análogos de albúmina de forma adecuada, de tal manera que se adhiere bien a las superficies a revestir a través de las interacciones de van-der-Waals. Este despliegue está condicionado por zonas de articulación adecuadas que posibilitan la reordenación espacial.

Con el trasfondo de las anteriores explicaciones, un revestimiento hematocompatible para superficies que se ponen en contacto con sangre puede presentar, al menos, un análogo completamente sintético de albúmina.

Este revestimiento hematocompatible –tal como ya se ha mencionado– puede, aplicado sobre superficies lipófilas que se ponen en contacto con sangre, por ejemplo, de dispositivos médicos, transmitir estas buenas propiedades hematocompatibles y antitrombogénicas. Por ello disminuye la activación del sistema de complemento en la sangre y se contrarresta una adsorción y coagulación de eritrocitos o leucocitos en las superficies.

5 A este respecto, se prefiere que el revestimiento hematocompatible presente una o varias sustancias hematocompatibles detectables.

10 En este caso, es ventajoso que durante el aseguramiento de la calidad se pueda comprobar la calidad del revestimiento de cada uno de los aparatos médicos fabricados que presenta un revestimiento de acuerdo con la invención, sin que sean necesarios para esto procedimientos adicionales, tales como, por ejemplo, el enjuagado con un líquido que contiene una sustancia detectable.

15 Además se conservan las demás propiedades ventajosas del revestimiento, particularmente la hematocompatibilidad.

20 Un dispositivo médico con al menos una superficie de plástico de policarbonato, polietileno, polipropileno, polimetilpenteno, poliuretano, poliéster, silicona, policloruro de vinilo duro o blando, copolímero tal como, por ejemplo, copolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno, copolímero de etileno-propileno-(dieno), etc. se puede revestir de acuerdo con la invención con los nuevos análogos de albúmina.

25 A este respecto, se prefiere que el dispositivo médico sea parte de aparatos desechables de una máquina de circulación extracorpórea, un oxigenador, un catéter, un corazón artificial, un riñón artificial, una membrana de intercambio gaseoso o una prótesis vascular.

Se obtienen otras ventajas a partir de la descripción adjunta y las tablas.

30 Se entiende que las características que se han mencionado anteriormente y que todavía se han de explicar a continuación se pueden usar no solo en las combinaciones respectivamente indicadas, sino también en otras combinaciones o en solitario sin apartarse del alcance de la presente invención.

La invención está representada de forma ilustrativa en las figuras, en las que:

35 La Figura 1 muestra una representación esquematizada de una posible forma de realización de los nuevos análogos de albúmina con partes de molécula hidrófilas dispuestas en el exterior;

La Figura 2 muestra una representación esquematizada de una posible forma de realización de los nuevos análogos de albúmina con partes de molécula lipófilas dispuestas en el exterior;

40 La Figura 3 muestra una representación esquematizada de una posible forma de realización de los nuevos análogos de albúmina con dos estructuras de base unidas a través de una unidad de puenteo;

45 La Figura 4 muestra la fórmula de la estructura de base usada en las formas de realización concretas de los nuevos análogos de albúmina;

La Figura 5 muestra la fórmula de dos estructuras de base unidas mediante una unidad de puenteo en una forma de realización concreta de los nuevos análogos de albúmina;

50 La Figura 6 muestra la fórmula de los restos unidos a las estructuras de base en las formas de realización concretas de los nuevos análogos de albúmina; y

La Figura 7 muestra un recorte esquemático muy ampliado de una superficie con un revestimiento de acuerdo con la invención.

55 En la Figura 1 está representada una representación esquematizada de una posible forma de realización de los nuevos análogos de albúmina 10. En este caso están unidos restos 14 covalentemente a una estructura de base 11 tridimensional a través de zonas de articulación 12. Estos restos 14 presentan, respectivamente, una zona interna 15, una zona externa 16 y una terminación de cadena 17, presentando la zona interna 15 características lipófilas, presentando, por el contrario, la zona externa 16 y la terminación de cadena 17 características hidrófilas.

60 En esta figura y las siguientes, las partes de molécula hidrófilas en los restos están indicadas con una línea gruesa. Los constituyentes de molécula representados varias veces, tales como, por ejemplo, las zonas de articulación 12 están provistos de referencias en el dibujo, por motivos de simplicidad, solo a modo de ejemplo.

65 Esta forma de realización tiene la ventaja de una estructura de molécula en total compacta, estando dispuestos los restos con simetría radial y de manera plana en la estructura de base. De este modo se obtiene en las superficies un

elevado grado de organización. Por el contrario, en solución, debido a la recolocación de los restos se consiguen una buena compactación de la parte de molécula lipófila y una envoltura hidrófila eficaz.

5 La forma de realización representada en la Figura 2 se corresponde, esencialmente, con la forma de realización en la Figura 1. Sin embargo, en este caso, la zona externa 16 y la terminación de cadena 17 de los restos 14 presentan características lipófilas, mientras que la zona interna 15 de los restos 14 es hidrófila.

10 Esta forma de realización tiene la ventaja de que en los nuevos análogos de albúmina 10, cuando están presentes asociados a una superficie lipófila, las terminaciones de cadena 17 críticas para la hematocompatibilidad están alejadas de la solución.

15 La Figura 3 muestra una representación esquematizada de una posible forma de realización de los nuevos análogos de albúmina, en la que dos estructuras de base 11 están unidas unas con otras a través de una unidad de puenteo 20.

Al igual que en las anteriores figuras 1 y 2, a las estructuras de base 11 tridimensionales están unidos restos 14 covalentemente a través de zonas de articulación 12. Estos restos 14 están divididos en una zona interna 15 y una zona externa 16. Además, los restos 14 presentan una terminación de cadena 17.

20 La subdivisión de los restos 14 en una zona interna 15 y una zona externa 16 tiene como ventaja que se puede generar un mayor radio del apantallamiento hidrófilo, sin embargo, la secuencia lineal de partes lipófilas e hidrófilas causa, al mismo tiempo, la organización espacial de estas partes de molécula. Con ello se puede conseguir de forma más sencilla una ocupación uniforme de una superficie lipófila con partes de molécula hidrófilas en un revestimiento.

25 En este caso son posibles también restos 14 de una parte que, debido a la limitación estérica causada por la estrecha unión de los restos 14 a la estructura de base 11, causan una geometría de molécula comparativamente rígida con un radio limitado del apantallamiento hidrófilo.

30 Los puentes 19 que unen entre sí los restos 14 también realizan una aportación a la limitación estérica de la alineación de los restos 14.

35 Además, entre las estructuras de base 11 está prevista una unidad de puenteo 20, en la que, además, está prevista una ramificación 21 con un resto 14.

En las zonas de articulación 12 y la unidad de puenteo 20 están representadas las funciones 22 hidrófilas incluidas, por ejemplo, grupos iónicos tales como, por ejemplo, aniones de carboxilato, fosfato o sulfonato.

40 Además de su hidrofilia, estos grupos posibilitan comprobar mediante colorantes catiónicos la calidad del revestimiento.

La Figura 4 muestra una estructura de base 11 de las sustancias indicadas en los ejemplos de realización concretos, que se denominan en lo sucesivo "monómero PEO 350", "monómero PEO 550" y "dímero PEO 350".

45 De forma análoga al esquema representado en la Figura 1, en este caso se han unido a una estructura de base 11 tridimensional, que está compuesta de un grupo ácido 1,3,5-benzotricarboxílico, a través de zonas de articulación 12 que se forman por los enlaces de amida de ácido, covalentemente los restos indicados con "R" (fórmula de los restos véase la Figura 6).

50 La Figura 5 muestra la estructura del nuevo análogo de albúmina que se denomina en lo sucesivo "dímero PEO 350".

55 Este dímero presenta dos estructuras de base 11 que están compuestas, respectivamente, de un grupo ácido 1,3,5-benzotricarboxílico y que están unidas entre sí mediante una unidad de puente 20, que está compuesta de una cadena de alquilo de la fórmula $(CH_2)_n$ con la longitud $n = 6$, que está unida respectivamente a través de enlaces de amida de ácido que funcionan como zonas de articulación 12 a las estructuras de base, presentando las estructuras de base 11 respectivamente dos restos "R" unidos a través de enlaces de amida de ácido que funcionan como zonas de articulación 12.

60 La Figura 6 muestra la estructura de base de los restos "R" unidos en los ejemplos de realización concretos de los nuevos análogos de albúmina. Estos presentan cadenas de alquilo como zonas lipófilas 23 y cadenas de PEO como zonas hidrófilas 24. La terminación de cadena 17 en las cadenas de PEO se realiza a través de un grupo metoxilo.

65 En este caso, las sustancias "monómero PEO 350" y "dímero PEO 350" presentan cadenas de PEO con la fórmula $(CH_2-CH_2-O)_n$ con la longitud $n = 8$ (partiendo del ácido aminoundecanoico dímérico) y con un peso molecular de aproximadamente 350 Dalton (Da). La sustancia "monómero PEO 550" presenta cadenas de PEO con la longitud n

= 12-13 (partiendo del ácido aminoundecanoico dimérico) con un peso molecular de aproximadamente 550 Dalton (Da).

5 En la Figura 7 está representado esquemáticamente un recorte muy ampliado de una superficie 26 que presenta un revestimiento 27 con los nuevos análogos de albúmina 28. El revestimiento 27 está unido a través de las partes lipófilas 29 de los nuevos análogos de albúmina 28 a la superficie 26. A través de las partes hidrófilas 30 de los nuevos análogos de albúmina 28, el revestimiento está en contacto con un medio acuoso fisiológico 31, por ejemplo, sangre, y apantalla la superficie 26 con respecto al medio 31.

10 Los tres nuevos análogos de albúmina indicados en las Figuras 4 a 6 se caracterizaron en vista a su hematocompatibilidad y efecto antitrombogénico y se compararon con el Cremophor®EL conocido. A este respecto, el inventor pudo comprobar que los nuevos análogos de albúmina son superiores con respecto a su hematocompatibilidad particularmente medido en el número de plaquetas comprobado en la sangre ensayada después de la exposición y la concentración de tromboglobulina, que representan una medida de la activación del sistema inmunitario, al Cremophor®EL conocido. Para esto, los tres nuevos análogos de albúmina indicados en las Figuras 4 a 6 se usaron individualmente para el revestimiento de una superficie de policarbonato y se pusieron en contacto con sangre en un ensayo de bucle de Chandler. A continuación, mediante varios parámetros se determinó la hematocompatibilidad y antitrombogenicidad de las superficies revestidas. Como controles se usaron sangre fresca de donante, superficies no revestidas de policarbonato y superficies de policarbonato revestidas con el Cremophor®EL conocido.

Para la determinación de la hematocompatibilidad y antitrombogenicidad de las superficies revestidas se llevó a cabo un denominado ensayo de bucle de Chandler.

25 Preparación de los cuerpos de muestra (bucles)

Para la producción de los bucles, en primer lugar se unieron entre sí 7 conectores de policarbonato disponibles en el mercado a través de trozos de tubo flexible de silicona de 0,95 cm (3/8"). Para el revestimiento se hicieron circular en un circuito 1000 ml de solución acuosa de revestimiento usando 1 m de tubo flexible de bombeo de 0,95 cm (3/8") de silicona con una bomba de manguera con un flujo de dos litros por minuto durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después del revestimiento se desechó la solución de revestimiento y los bucles revestidos, sin enjuagado adicional, se vaciaron por soplado con aire comprimido estéril y, por ello, se secaron. Después de un secado final de cuatro horas a 40 °C en el horno de secado había finalizado el proceso de revestimiento. Las soluciones de revestimiento usadas presentaron las siguientes composiciones:

35 Tabla 1: revestimiento A: 500 mg/litro de Cremophor®EL (Caesar + Loretz GmbH, Hilden) en agua desmineralizada; revestimiento B: "monómero PEO 550" disuelto hasta la saturación en agua desmineralizada; revestimiento C: "monómero PEO 350" disuelto hasta la saturación en agua desmineralizada; revestimiento D: "dímero PEO 350" disuelto hasta la saturación en agua desmineralizada.

40 Tabla 2: revestimiento A: 100 mg/litro de Cremophor®EL (Caesar + Loretz GmbH, Hilden) en agua desmineralizada; revestimiento B: 100 mg/litro de "dímero PEO 350" en agua desmineralizada; revestimiento C: 50 mg/litro de "dímero PEO 350" en agua desmineralizada.

45 Comprobación de la hematocompatibilidad de los revestimientos

Los bucles tratados de este modo con un volumen de 36 ml y una superficie interna de 150 cm² se llenaron, al igual que un bucle de control no revestido, respectivamente con 20 ml de sangre humana fresca y se rotaron en un baño de agua.

50 En este caso, se tiene que tener en cuenta que la sangre de diferentes donantes reacciona de forma distinta al contacto con superficies potencialmente hemoincompatibles y la agitación que aparece durante el ensayo. Con ello, para obtener la mayor significación posible de los valores medidos, en los ensayos paralelos con distintos revestimientos y controles siempre se usó sangre procedente del mismo donante y todos los ensayos se llevaron a cabo con la sangre de cinco donantes distintos.

Después de 90 minutos se extrajo sangre de los bucles y estas muestras se analizaron en cuanto a valores determinados.

60 En la Tabla 1 está indicada la cantidad de plaquetas intactas después de la realización del ensayo así como las concentraciones de β-tromboglobulina, trombina-antitrombina, complemento SC5b-9 y PMN-elastasa para cada tubo flexible ensayado. En este caso, están indicados los valores medios establecidos a partir de los ensayos con la sangre de cinco donantes diferentes así como, respectivamente, la desviación típica (DT) y la desviación porcentual del valor medio con respecto al valor medio de la sangre de control no tratada.

65

El número comprobado en las muestras de las plaquetas intactas y la concentración de la β -tromboglobulina (ui/ml) secretada, en este caso, son los parámetros más importantes. En este caso, el primer valor debe ser lo más grande posible, por el contrario, el segundo debe ser lo más pequeño posible.

- 5 En la Tabla 1 se puede observar que la cantidad de plaquetas intactas en el revestimiento de "dímero PEO350" (100 mg/l) es claramente mayor que en el revestimiento de Cremophor[®]EL. Las dos sustancias ensayadas adicionalmente presentan un número de plaquetas ligeramente aumentado ("monómero PEO550") o prácticamente igual ("monómero PEO350") en comparación con el Cremophor.
- 10 Además, la concentración de β -tromboglobulina comprobada en el ensayo con revestimiento de "dímero PEO 350" ha disminuido prácticamente un tercio con respecto al revestimiento de Cremophor[®]EL. Esta diferencia permite deducir una hematocompatibilidad esencialmente mejor del revestimiento de "dímero PEO 350" con respecto al revestimiento de Cremophor[®]EL. También las dos sustancias monoméricas presentan valores claramente mejores en comparación con el Cremophor[®]EL.
- 15 El valor de trombina-antitrombina ensayada adicional muestra que también en este caso el revestimiento de "dímero PEO 350" es superior al revestimiento de Cremophor[®]EL con respecto a su hematocompatibilidad.

Tabla 1: comparación de "monómero PEO 550", "monómero PEO 350" y "dímero PEO 350" con Cremophor®EL/500 mg

	Sangre de control (sangre fresca de donante)	Bucle no revestido (PC + silicona)	Cremophor®EL (500 mg/l)	"Monómero PEO 550" saturado	"Monómero PEO 350" saturado	"Dímero PEO 350" saturado
Número de plaquetas (x10 ³ /μl) (DT)	219 (32)	110 (28)	109 (41)	119 (49)	107 (50)	143 (61)
%	100	50	50	54	49	65
β-tromboglobulina (ui/ml) (DT)	225 (269)	2948 (1691)	3567 (2614)	2627 (1621)	2283 (1602)	1610 (1238)
%	100	1308	1582	1165	1013	714
Trombina-antitrombina (μg/l)(DT)	23 (27)	38 (19)	29 (10)	46 (21)	36 (19)	31 (18)
%	100	163	124	197	153	134
Complemento SC5b-9 (μg/l) (DT)	155 (44)	877 (226)	1674 (812)	1948 (920)	1796 (809)	1911 (795)
%	100	566	1080	1260	1159	1233
PMN-elastasa (μg/l) (DT)	30 (5)	63 (15)	62 (16)	68 (17)	75 (29)	61 (15)
%	100	210	206	226	249	204
(ui: unidad internacional; DT: desviación típica)						

5 A partir de los otros resultados indicados en la Tabla 1 para complemento SC5b-9 y PMN-elastasa, indicado respectivamente valores más bajos una mejor hematocompatibilidad, se ve que las tres nuevas sustancias ensayadas con respecto a estos parámetros actúan de forma igual o solo ligeramente diferente que el Cremophor®EL. En este caso ha de mencionarse que el "dímero PEO 350", a excepción del valor del complemento SC5b-9, muestra valores continuamente mejores que los monómeros ensayados.

10 Además, los resultados indicados en la Tabla 2 muestran que la hematocompatibilidad del revestimiento de "dímero PEO 350" se puede aumentar de nuevo claramente mediante una disminución de la concentración usada de "dímero PEO 350" en la mitad (50 mg/l). En la Tabla 2 están indicados los resultados de un ensayo en el que, de forma análoga al ensayo representado en la Tabla 1, se ensayó la eficacia de soluciones de revestimiento con distintas concentraciones definidas de "dímero PEO 350" en comparación con la eficacia de una solución de revestimiento que contiene Cremophor®EL.

15 En este caso, se muestra que el revestimiento con "dímero PEO350" con la misma concentración (mg/l) de la situación de revestimiento presenta prácticamente de forma constante una mejor hematocompatibilidad que el revestimiento con Cremophor®EL.

20 Esta tendencia se puede incluso aumentar mediante una disminución adicional de la concentración de "dímero PEO 350" de la solución de revestimiento (mg/l).

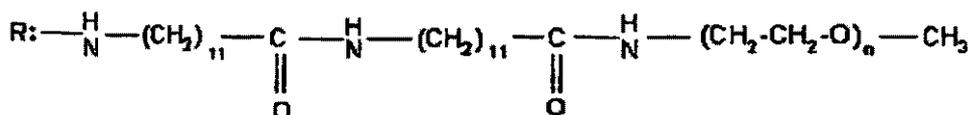
Los resultados del ensayo de bucle de Chandler muestran, por tanto, que los nuevos análogos de albúmina con una estructura de base definida espacialmente presentan, con respecto a las sustancias conocidas basadas en ésteres no iónicos con una estructura de base espacialmente indefinida, propiedades mejoradas con respecto a hematocompatibilidad y antitrombogenicia.

Tabla 2: comparación de "dímero PEO 350" en baja concentración con Cremophor®EL (100 mg/l)

	Sangre de control (sangre fresca de donante)	Bucle no revestido (PC + silicona)	Cremophor®EL (100 mg/l)	"Dímero PEO 350" (100 mg/l)	"Dímero PEO 350" (50 mg/l)
Número de plaquetas (x10 ³ /μl) (DT)	242 (34)	143 (21)	160 (44)	183 (43)	184 (36)
%	100	59	66	76	72
β-tromboglobulina (ui/ml) (DT)	120 (24)	1878 (787)	2501 (868)	1725 (587)	1504 (552)
%	100	1560	2077	1432	1249
Trombina-antitrombina (μg/l)(DT)	2,5 (0,1)	14,9 (19)	28,8 (23,7)	18,9 (10,0)	9,6 (3,6)
%	100	588	1139	746	381
Complemento SC5b-9 (μg/l) (DT)	189 (24)	996 (340)	2481 (818)	2672 (722)	2481 (715)
%	100	527	1312	1413	1312
PMN-elastasa (μg/l) (DT)	36 (5)	71 (8)	79 (12)	77 (12)	74 (9)
%	100	200	222	217	207
(ui: unidad internacional; DT: desviación típica)					

REIVINDICACIONES

1. Análogo completamente sintético de albúmina, **caracterizado por que** presenta dos estructuras de base (11) tridimensionales unidas entre sí mediante una unidad de puenteo (20), con respectivamente al menos dos zonas de articulación (12) unidas en una forma geoméricamente definida entre sí, a las que está unido de forma covalente respectivamente un resto (14), siendo las estructuras de base (11), respectivamente, un ácido bencenocarboxílico y estando formadas las zonas de articulación (12) por enlaces de amida de ácido y presentando el resto (14), respectivamente, una zona lipófila y una zona hidrófila.
2. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** una terminación de cadena (17) en los restos (14) está saturada con restos orgánicos.
3. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** los restos (14) están unidos entre sí mediante al menos un puente (19).
4. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la unidad de puenteo (20) presenta un puente de alquilo de la fórmula $(CH_2)_n$ con una longitud de $n = 2$ a 18.
5. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** la unidad de puenteo (20) presenta, al menos, una ramificación (21) a la que está unido un resto (14).
6. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado por que** en algunas zonas de articulación (12), restos (14) y/o unidades de puenteo (20) están incluidas funciones hidrófilas (22), por ejemplo, con varios grupos iónicos tales como, por ejemplo, aniones de carboxilato, fosfato o sulfonato.
7. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la zona lipófila del resto se forma por al menos una cadena de alquilo.
8. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** la zona hidrófila del resto se forma por al menos una cadena de óxido de polietileno.
9. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** presenta al menos 4 restos unidos a través de las zonas de articulación.
10. Análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** presenta la estructura como se representa en la Figura 5, en la que $R =$



- siendo n un número entero de 8 a 13.
11. Revestimiento hematocompatible para superficies que se ponen en contacto con sangre, que presenta un análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Dispositivo médico con al menos una superficie que presenta un revestimiento hemocompatible de acuerdo con la reivindicación 11.
13. Dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado por que** es parte de aparatos desechables de una máquina de circulación extracorpórea, un oxigenador, un catéter, un corazón artificial, un riñón artificial, una membrana de intercambio gaseoso o una prótesis vascular.
14. Dispositivo médico de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 o 13, **caracterizado por que** la superficie contiene policarbonato, polietileno, polipropileno, polimetilpenteno, poliuretano, poliéster, silicona, policloruro de vinilo duro o blando, copolímero, copolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno y/o copolímero de etileno-propileno-(di)eno).
15. Uso de un análogo completamente sintético de albúmina de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 en un revestimiento para superficies que se ponen en contacto con sangre.

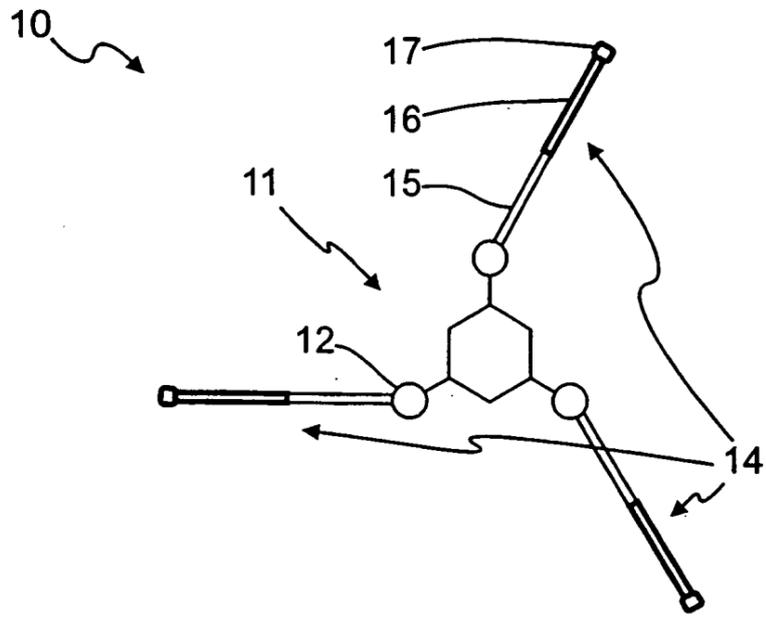


Fig. 1

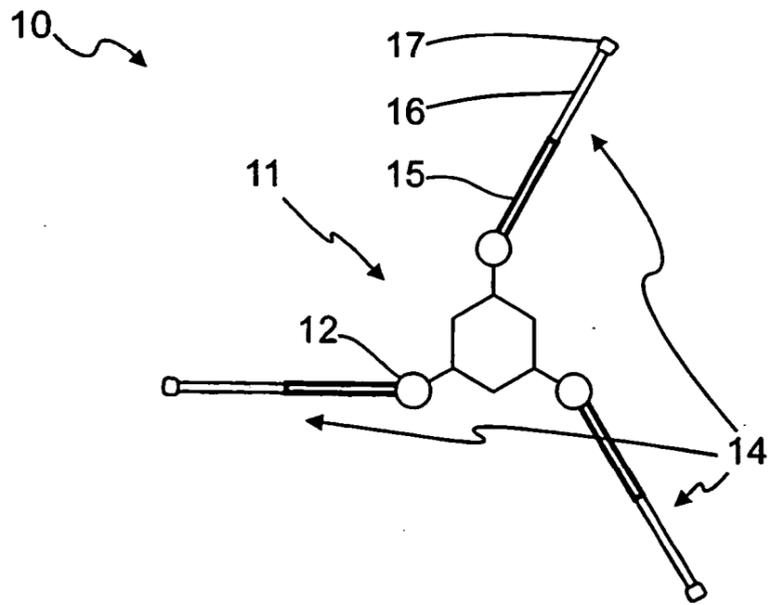


Fig. 2

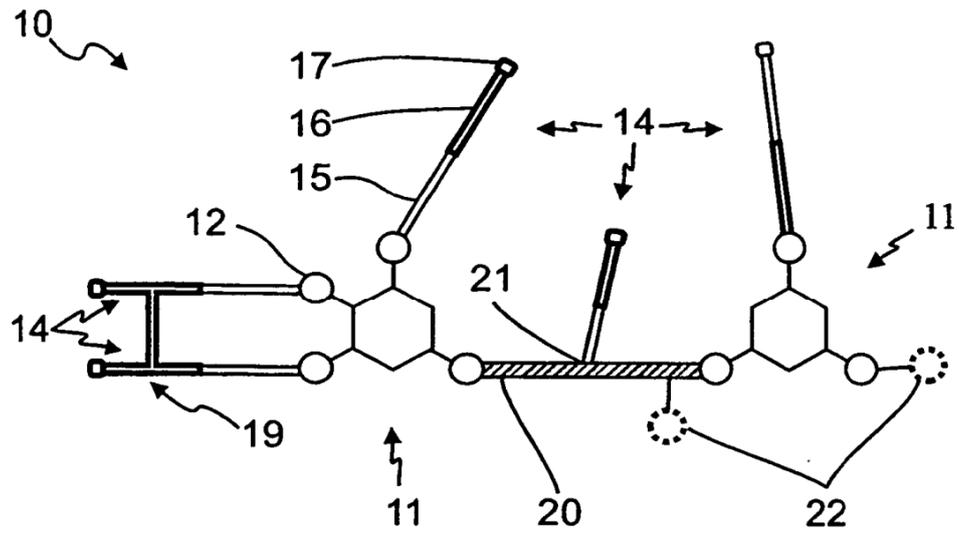


Fig. 3

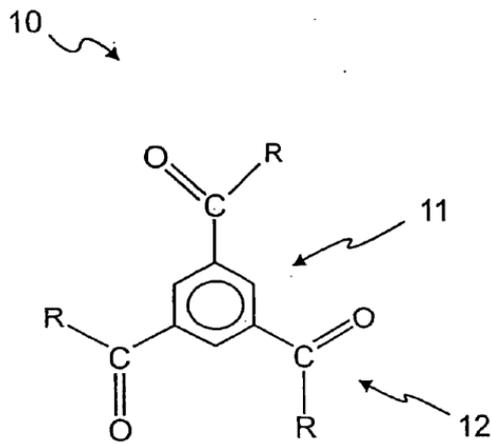


Fig. 4

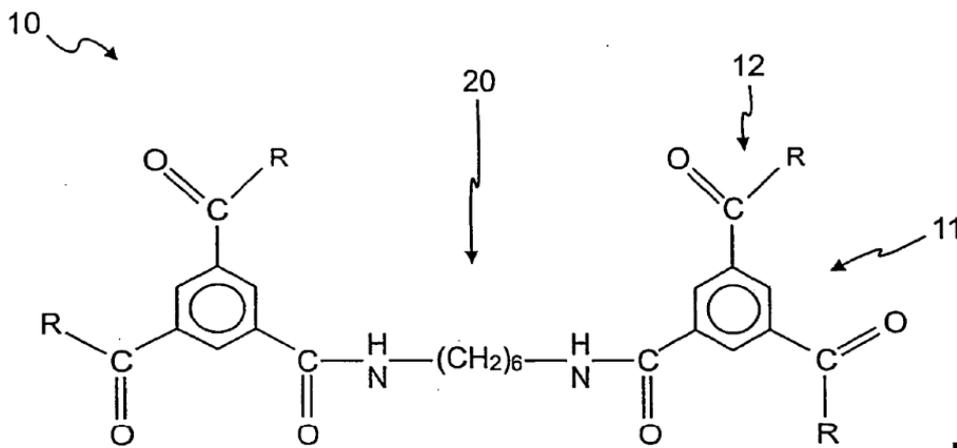


Fig. 5

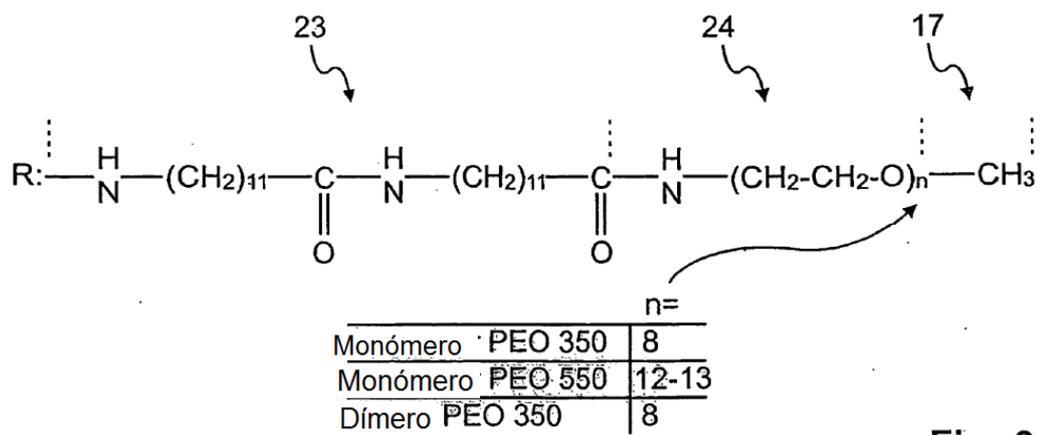


Fig. 6

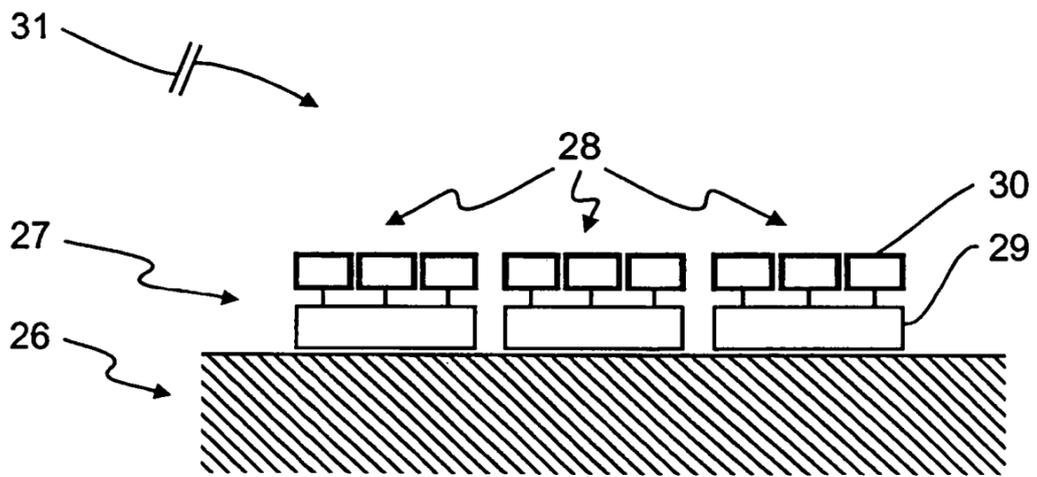


Fig. 7