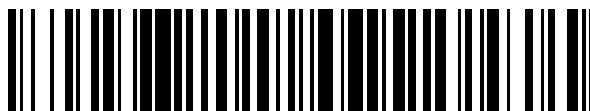


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 810**

51 Int. Cl.:

A61P 7/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2006 E 06763120 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1879909**

54 Título: **Solución de albúmina empobrecida en moléculas estabilizadoras**

30 Prioridad:

13.05.2005 DE 102005023155

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

15.01.2015

73 Titular/es:

**ALBUTEC GMBH (100.0%)
SCHILLINGALLEE 68
18057 ROSTOCK, DE**

72 Inventor/es:

STANGE, KATRIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 526 810 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

Solución de albúmina empobrecida en moléculas estabilizadoras

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una solución acuosa de albúmina a partir de una solución de partida de albúmina, que contiene moléculas estabilizadoras que pueden ocupar sitios de unión de la albúmina, en el que durante el procedimiento para elevar la capacidad de unión a albúmina (ABiC) para otras moléculas, por ejemplo aquéllas con efectos fisiológicos, se elimina de la albúmina de la solución de partida de albúmina al menos una parte de las moléculas estabilizadoras y se separa de la solución de partida de albúmina.

Antecedentes de la invención

En numerosas enfermedades graves con el consiguiente fallo orgánico, la desproporción entre la capacidad de volumen de los vasos sanguíneos y el volumen de llenado contenido en los mismos desempeña un papel central. Si la capacidad de volumen es demasiado grande o el volumen de llenado es demasiado pequeño, se obtiene como resultado una disminución de la tensión arterial y un riego sanguíneo de órganos demasiado bajo. Si la capacidad de volumen es demasiado pequeña o el volumen de llenado es demasiado grande, se produce un aumento de la tensión arterial y como consecuencia de esto una insuficiencia cardíaca y/o edema pulmonar.

De una disminución de la tensión arterial con perfusiones reducidas pueden ser responsables las pérdidas de volumen tanto repentinas como lentas en los vasos sanguíneos. Las pérdidas de volumen repentinas pueden producirse en caso de hemorragias. Las pérdidas de volumen lentas resultan por ejemplo de una pérdida de líquido mediante trasudación del lecho vascular en el espacio intercelular debido a concentraciones decrecientes de albúmina como proteína oncóticamente eficaz (por ejemplo mediante alteraciones de síntesis en caso de enfermedades hepáticas). De una disminución de la tensión arterial pueden ser responsables sin embargo también aumentos repentinos o lentos de la capacidad de volumen de los vasos sanguíneos. Los ensanchamientos vasculares repentinos resultan por ejemplo de descargas de masa agudas de hormonas tisulares vasodilatadoras, tales como histamina, bradiquinina, calicreína, leucotrienos o prostaglandinas, que se producen en caso de choque anafiláctico. Los ensanchamientos lentos resultan de aumento de tensión crónico en la vena porta en relación con una presencia elevada de vasodilatadores en las arteriolas de la red de nervios espláncnicos y conducen por medio de un aumento de la capacidad de volumen al síndrome hepatorenal con formación de ascitis.

En cualquier caso existe una desproporción entre la capacidad de volumen y el volumen de llenado, que puede verse influida por dos concepciones de tratamiento.

En primer lugar se encuentra el intento de aumento de la oferta de volumen intravascular mediante administración de soluciones sustitutivas de volumen cristaloides o coloidales. Si mediante esto no se lleva la tensión arterial media al intervalo que permita una circulación sanguínea suficiente de todos los órganos, se usan en la segunda etapa "agentes presores" ("vasoconstrictores", por ejemplo catecolaminas) con acción vasoconstrictora. Una vasoconstricción de este tipo se tiene como objetivo especialmente en caso de pérdida de tono vascular, tal como ocurre en enfermedades hepáticas y septicemia, para reducir de nuevo la capacidad de volumen del sistema vascular.

En enfermedades, en las que la vasodilatación aguda o crónica se produce por un nivel elevado de vasodilatadores, no es posible el mantenimiento de una tensión arterial satisfactoria mediante infusiones para el aumento de volumen a largo plazo sin vasoconstrictores. Los casos problemáticos de medicina intensiva de este tipo son por ejemplo fallo hepático con disminución de la tensión y disfunciones hepatorreales (insuficiencia renal secundaria en caso de fallo hepático debido a alteraciones de la circulación sanguínea) o la septicemia. Los dos casos están unidos con altas mortalidades y originan altos costes en la medicina.

Los planteamientos de solución anteriores recomiendan la administración de líquidos sustitutivos de volumen en unión con vasoconstrictores. Sin embargo, el tiempo de permanencia de los líquidos sustitutivos de volumen convencionales en los vasos está limitado. Las soluciones de infusión (que contienen sal) cristaloides difunden rápidamente en el espacio intercelular. Las soluciones sustitutivas de volumen con polímeros, por ejemplo soluciones de almidón (hidroxietilalmidón, HAES) o soluciones de gelatina (Gelafundin), son eficaces también tras un tiempo más largo en los vasos, dado que mediante su propiedad de unión al agua pueden mantener el agua de plasma en el espacio vascular y por consiguiente pueden elevar de manera duradera el volumen intravascular. Sin embargo, los polímeros sintéticos generan problemas debido a incompatibilidades.

Un medio sustitutivo de volumen especialmente adecuado es una solución del coloide natural albúmina sérica. La albúmina sérica se usa desde hace décadas en la medicina como agente expansor de plasma y vale como medio de expansión de volumen biológicamente compatible y con ello preferente en la mayoría de los casos, aunque es también el más caro.

Las soluciones de albúmina sérica humana para la infusión pueden obtenerse comercialmente. Sin embargo, estas soluciones deben dotarse para la pasteurización y el almacenamiento de estabilizadores, para impedir una

polimerización espontánea de la albúmina. Lo más frecuentemente se usan como estabilizadores N-acetiltriptófano y ácido octanoico o sus sales de sodio solos o en combinación. Estos estabilizadores se unen con afinidad muy alta a la molécula de albúmina y ocupan y bloquean a este respecto sitios de unión importantes para la función biológica de la albúmina.

Los meta-análisis han mostrado que el uso de soluciones de albúmina sérica en la unidad de cuidados intensivos en comparación con otras soluciones sustitutivas de volumen de plasma iba acompañado de una elevada mortalidad (Cochrane Metaanalyse in BMJ 1998; 317, página 235-240). Las soluciones de infusión de albúmina convencionales parecen no llevar, por tanto, ninguna ventaja clínica con excepción de algunas indicaciones determinadas. Actualmente no se conoce en qué medida el procedimiento de preparación (fraccionamiento con pasteurización y estabilización posterior) con soluciones de albúmina sérica convencionales influye desventajosamente en las propiedades teóricamente ideales de la albúmina sérica como agente expansor de plasma. En la bibliografía se expresó de distinta manera la suposición de que los estabilizadores N-acetiltriptófano y ácido octanoico podrían tener entre otras cosas efectos secundarios perjudiciales. Por tanto es deseable eliminar estos estabilizadores antes de una administración de la solución de albúmina a un paciente, sobre todo porque éstos ocupan y bloquean también los sitios de unión necesarios para funciones importantes de la albúmina con alta afinidad. Sin embargo, en el caso de soluciones de albúmina libres de estabilizadores se plantea de nuevo el problema mencionado anteriormente de la polimerización espontánea de la albúmina y con ello de la mala capacidad de almacenamiento de tales soluciones.

La capacidad biológicamente importante de la albúmina sérica humana para unirse a ligandos es objeto de múltiples publicaciones. Una representación extensa se encuentra entre otros en J. Peters jr., All about Albumin, Academic Press, San Diego, Nueva York, Boston, Londres, Sydney, Tokyo Toronto, 1996, y en Pacifici GM, Viani A, Methods of Determining Plasma and Tissue Binding of Drugs, Clin Pharmacokinet, 1992, 23 (6): 449-468. Mediante la enorme variedad de procedimientos para la determinación de la capacidad de unión a albúmina, los resultados son sin embargo difícilmente comparables y prácticamente no es posible una interpretación en relación a su relevancia médica.

Un nuevo procedimiento para la documentación del comportamiento de unión de albúmina lo representa la medición de la capacidad de unión a albúmina (ABiC) para dansilsarcosina (Klammt S, Brinkmann B, Mitzner S, Munzert E, Loock J, Stange J, Emmrich J, Liebe S, Albumin Binding Capacity (ABiC) is reduced in commercially available Human Serum Albumin preparations with stabilizers, revista de gastroenterología, suplemento 2001, 39: 24-27). Este procedimiento se basa en la medición de la proporción que puede ultrafiltrarse del marcador de muestra dansilsarcosina en condiciones experimentales definidas y la relación de esta capacidad de unión con una albúmina de referencia.

En una comparación entre donantes de sangre sanos y pacientes con enfermedad hepática grave pudo determinarse una reducción significativa de la capacidad de unión de la albúmina sérica, que se explica con la ocupación reforzada de los sitios de unión de la albúmina sérica por ligandos endógenos como consecuencia de trastornos de desintoxicación hepática en los pacientes sometidos a estudio. Se sabe que el comportamiento de unión de preparaciones disponibles comercialmente de albúmina sérica humana con respecto a marcadores modelo determinados (por ejemplo ibuprofeno) está limitada igualmente de manera drástica.

Igualmente se sabe que con una albúmina libre de ligandos, la capacidad de unión para dansilsarcosina puede reducirse desde el 100 % hasta aproximadamente el 60 %, cuando se añade gradualmente N-acetiltriptófano hasta una proporción molar de 1:1 (medida por medio de la ABiC según Klammt *et al.*, 2001).

En la bibliografía técnica y médica existen numerosas publicaciones para la purificación de albúmina de plasma de donante o de albúmina preparada de manera biotecnológica (de manera recombinante). Estas publicaciones se refieren sin embargo principalmente a la preparación a ser posible pura de la fracción de albúmina y la eliminación de otras partes constituyentes de proteínas o componentes potencialmente tóxicos del plasma sanguíneo o en el caso de la preparación recombinante de los sistemas de vector.

La eliminación de ligandos de bajo peso molecular, tales como los estabilizadores en soluciones de albúmina sérica comerciales, se realizaba hasta 1967 de manera correspondiente a los procedimientos de Goodman (Goodman DS, Science, 125, 1996, 1957), basándose en la extracción con una mezcla de isooctano y ácido acético, o de Williams (Williams EJ and Foster JF, J Am Chem Soc, 81, 1965, 1959), basándose en la formación espontánea de capa lipídica en el medio fuertemente ácido. Los dos procedimientos requieren extremadamente mucho tiempo y no son adecuados para la producción de preparaciones terapéuticas debido a la toxicidad potencial. Las soluciones de albúmina preparadas según estos procedimientos presentan una estabilidad en almacenamiento muy mala.

Desde 1967 se eliminan ácidos grasos libres usados como estabilizadores en soluciones de albúmina, tales como ácido octanoico, mediante acidificación fuerte y tratamiento posterior con carbón activo de la solución de albúmina. El procedimiento se publicó por primera vez por Chen *et al.*, Journal of Biological Chemistry, volumen 212, n.º 2, 25 de enero, págs. 173-181; 1967. En el procedimiento se acidifica la solución de albúmina en agua destilada por medio de un ácido (HCl) hasta un valor de pH de 3 o inferior para permitir una desnaturalización de la molécula de

albúmina mediante la disgregación de enlaces por puente de hidrógeno y para conseguir adicionalmente la protonación de los ácidos grasos correspondientes. Mediante esto se afloja la unión entre albúmina y ácido graso de modo que el ácido graso puede difundirse como molécula pequeña con respecto al carbón activo. Después se mezcla la solución de albúmina con carbón activo y se agita en el baño de hielo por medio de un agitador magnético durante 1 hora. A continuación se separa el carbón activo mediante centrifugación durante 20 minutos de la mezcla a 20.200 x g. Según este procedimiento pueden conseguirse empobrecimientos de distintos ácidos grasos. Este procedimiento usado hasta ahora como patrón para la eliminación de ácidos grasos se basa en estudios detallados de distintas condiciones, tales como distintos valores de pH y distintas proporciones de masa de carbón activo con respecto a albúmina, en las que el procedimiento patrón mencionado anteriormente era con diferencia el más eficaz. La separación mediante solución de los estabilizadores de la molécula de albúmina se consiguió, por consiguiente, únicamente mediante una disgregación de la estructura de la molécula de albúmina y una disminución asociada a ello de la afinidad de unión en el medio fuertemente ácido. Un empobrecimiento esencial de ácidos grasos libres de albúmina sérica humana con valores de pH más altos por encima de 3 no era eficaz.

Un inconveniente esencial del procedimiento consiste en la modificación estructural de la molécula de albúmina mediante la acidificación considerable en el medio acuoso. Con ello no sólo se disuelven los enlaces de formación de bucles entre aminoácidos separados uno de otro, sino que también se ponen al descubierto las bolsas de unión hidrófobas, lo que conduce a una adsorción aumentada de la albúmina en el carbón activo usado. Chen *et al.* indican para su procedimiento pérdidas de albúmina del 20 % en el sedimento de carbón. El procedimiento no es adecuado para la preparación primaria de soluciones de albúmina terapéuticas comerciales, dado que mediante las modificaciones estructurales de la molécula de albúmina se desencadena una polimerización espontánea de la albúmina sérica humana durante el almacenamiento.

El documento US-A-2004/0217055 describe la eliminación de ácidos grasos de una solución acuosa de albúmina sérica humana preparada de manera recombinante por ejemplo por medio de carbón activo a un valor de pH por debajo de 3,5, indicándose como preferente un valor de pH por debajo de 3,0. Los ácidos grasos que van a eliminarse proceden de las líneas celulares, animales o plantas transgénicos, de los cuales se purifica la albúmina sérica recombinante, o se trata de ácidos grasos que se han adherido a la albúmina sérica durante el procedimiento de extracción o purificación. También el procedimiento dado a conocer en este caso tiene los inconvenientes descritos anteriormente.

Por tanto, un objetivo de la invención es facilitar un procedimiento, con el que pueda prepararse una solución de partida de albúmina estabilizada habitual en el comercio de manera sencilla, rápida, económica y respetuosa con albúmina, por ejemplo a pie de cama inmediatamente antes de la administración a un paciente, con eliminación de una gran parte de los estabilizadores y con aumento de la capacidad de unión a albúmina, sin dañar estructuralmente la albúmina.

En particular, el procedimiento debe proporcionar un aumento de la capacidad de unión a albúmina en el sitio de unión Sudlow II, lo que para todas las aplicaciones de albúmina en la terapia sustitutiva de volumen intravenosa, sin embargo también en procedimientos de desintoxicación extracorpóreos, tales como el intercambio de plasma por albúmina o la diálisis de albúmina extracorpórea, es importante para la efectividad con respecto a la inmovilización de toxinas endógenas afines a albúmina.

Este objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de una solución acuosa de albúmina a partir de una solución de partida de albúmina, que contiene moléculas estabilizadoras que pueden ocupar sitios de unión de la albúmina, en el que durante el procedimiento para el aumento de la capacidad de unión a albúmina para otras moléculas se elimina de la albúmina de la solución de partida de albúmina al menos una parte de las moléculas estabilizadoras y se separa de la solución de partida de albúmina,

- a) llevándose a contacto la solución de partida de albúmina con un material adsorbente sólido, cuya afinidad para al menos una parte, preferentemente para todas las moléculas estabilizadoras usadas es más alta que la afinidad de la albúmina por las correspondientes moléculas estabilizadoras, en el que el material adsorbente es un material de carbón activo particulado que está empaquetado en una columna o un lecho o está incrustado en una matriz de soporte, de modo que entre las partículas del material adsorbente se configuran canales permeables a líquidos, en el que el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado, asciende a más de 100 nm y menos de 1000 µm y el procedimiento se realiza a un valor de pH ≥ 5 y b) separándose la solución de albúmina del material adsorbente.

Se prefiere especialmente realizar el procedimiento a un valor de pH en el intervalo de 5 a 9, mejor en el intervalo de 6 a 8. Se prefiere muy especialmente un intervalo de valor de pH de 6,9 a 7,5.

En un cuarto de las aplicaciones médicas actuales de albúmina sérica humana (ASH) como medio sustitutivo de volumen (en total aproximadamente 200 toneladas por año), además de las propiedades coloidosmóticas, también desempeñan un gran papel las propiedades de unión intactas para toxinas (por ejemplo benzodiazepinas), concretamente en indicaciones asociadas a enfermedad hepática. Esta propiedad está limitada, sin embargo, en

preparaciones comerciales por estabilizadores que ocupan sitios de unión (N-acetiltriptófano y octanoato), lo que se refleja en una capacidad de unión a albúmina (ABiC) reducida. El procedimiento de acuerdo con la invención permite la preparación próxima a la aplicación de una solución de albúmina estabilizada, comercial sin manipulación activa de pH. La solución preparada contiene albúmina que presenta una elevada ABiC.

Debido a ello se mejoran clínicamente las propiedades de la albúmina sérica humana como agente expansor de plasma de modo que la capacidad de unión de la albúmina se asimila a la capacidad de transporte fisiológica de la albúmina sérica humana (ASH). La función circulatoria, renal y cerebral de pacientes se ven influidas positivamente y se mejora la proporción costes/utilidad.

La invención se basa en el reconocimiento sorprendente de que pueden eliminarse durante la correspondiente conducción del procedimiento y usando el material adsorbente adecuado los estabilizadores contenidos en la solución de albúmina comercial para la estabilización y el impedimento de la polimerización espontánea, en particular ácidos grasos de cadena media (por ejemplo octanoato), sin una reducción drástica del valor de pH de manera sencilla, rápida y sin gran gasto de aparatos en una extensión que proporciona un aumento medible de la capacidad de unión a albúmina (ABiC). El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado, por tanto, especialmente para la preparación próxima a la aplicación o a pie de cama de soluciones de albúmina estabilizadas comerciales, que pueden administrarse inmediatamente tras la preparación a un paciente. El procedimiento tiene además la ventaja de que la albúmina en la solución no debe exponerse a condiciones extremas, tales como por ejemplo a la reducción drástica del valor de pH según el estado de la técnica, para eliminar los estabilizadores de los sitios de unión de la molécula de albúmina mediante ruptura de enlaces entre aminoácidos separados uno de otro de la cadena de albúmina, que determinan la formación de bucles y las propiedades de sitios de unión. Por tanto, durante el procedimiento de acuerdo con la invención no se produce la modificación estructura de la molécula de albúmina conocida por el estado de la técnica como desventajosa.

DEFINICIONES

Capacidad de unión a albúmina (ABiC)

La capacidad de unión a albúmina (ABiC) en el sentido de esta invención se determina según el procedimiento de Klammt *et al.*, 2001. En una solución de albúmina se determina en primer lugar la concentración de albúmina mediante medición de dispersión (nefelometría) y la solución se ajusta mediante dilución hasta una concentración de albúmina de 150 µmol/l o 300 µmol/l. A continuación se mezcla un volumen de la solución de albúmina con una concentración definida de un marcador de fluorescencia (dansilsarcosina, Sigma Chemical) específico para el sitio de unión II (sitio de unión a diazepam) de la albúmina en una proporción equimolar y se incuba durante 20 min a 25 °C. Tras la incubación se separa el marcador de fluorescencia que no se ha unido mediante ultrafiltración (Centrisart I, Sartorius Göttingen; tamaño de exclusión: 20.000 Dalton) y se determina la cantidad de marcador de fluorescencia que no se ha unido en la solución separada mediante espectrometría de fluorescencia (Fluoroscanner, Labsystems, Finlandia; excitación: 355 nm, emisión: 460 nm). Para el aumento de la fluorescencia se añade a la solución de marcador de fluorescencia que no se ha unido albúmina libre de ligandos (libre de ácido graso; que puede obtenerse por Sigma-Aldrich en forma de polvo) en una concentración de 150 µmol/l o 300 µmol/l. De manera paralela a la solución de albúmina de muestra se realiza la misma medición a una solución correspondiente de una albúmina de referencia. Como referencia se usa albúmina sérica humana purificada y sin ligandos (BiSeKo, Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Alemania). Como alternativa puede recurrirse también a la albúmina de una combinación de sueros de más de 50 donantes de sangre sanos (según los criterios de DRK, cruz roja alemana). La capacidad de unión a albúmina (ABiC) se calcula según la siguiente fórmula:

$$ABiC [\%] = \frac{\text{Conc. de marcadores de fluorescencia que no se han unido (albúmina de referencia)} \times 100}{\text{Conc. de marcadores de fluorescencia que no se han unido (albúmina de muestra)}}$$

Observación: la capacidad de unión a albúmina (ABiC) medida de acuerdo con Klammt *et al.* y calculada de acuerdo con la fórmula anterior no reproduce la capacidad de unión absoluta de la albúmina en todos sus sitios de unión, sino más bien la capacidad de unión relativa con respecto a la albúmina de referencia para ligandos que se unen al sitio de unión Sudlow II (sitio de unión a diazepam). Ésta puede alcanzar por tanto también valores por encima del 100 %. Mediante el procedimiento de medición especial, ésta es sin embargo especialmente muy adecuada para detectar las más pequeñas modificaciones de la capacidad de unión a albúmina, dado que puede desplazarse el marcador de manera especialmente fácil de la unión.

Las soluciones de albúmina habituales en el comercio que están estabilizadas con N-acetiltriptófano y/o ácido octanoico o sus sales de Na, tienen habitualmente una capacidad de unión a albúmina según el procedimiento de determinación usado en el presente documento de menos del 60 %. La presente invención se basa en el uso de un procedimiento de adsorción con un agente adsorbente, que tiene a un valor de pH ≥ 5, preferentemente a un valor de pH en el intervalo de 5 a 9, una afinidad más alta por los estabilizadores usados (por ejemplo ácido octanoico y/o N-acetiltriptófano) que la propia albúmina. Con el procedimiento de acuerdo con la invención pudo conseguirse un

aumento de la capacidad de unión a albúmina en soluciones de albúmina estabilizadas habituales en el comercio sin acidificación hasta por encima del 100 % (con respecto a la albúmina de referencia) en el intervalo de 30 minutos.

Una ventaja esencial del procedimiento de acuerdo con la invención es que la albúmina a este respecto no se modifica estructuralmente de manera fuerte mediante condiciones extremas, tales como acidificación fuerte o el uso de medios desnaturalizantes, sino que conserva su conformación nativa esencialmente. Debido a ello y mediante la capacidad de unión mejorada tras eliminación de estabilizadores se desarrolla tras infusión en un paciente una actividad claramente más alta que las preparaciones de albúmina habituales en el comercio. Otra ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención es la alta velocidad con la que las soluciones de albúmina estabilizadas pueden desensitizarse de estabilizadores según el procedimiento y los bajos requerimientos en el gasto de aparatos y en el procesamiento posterior de la solución de albúmina desensitizada de estabilizadores. Así no es necesaria una renaturalización de la albúmina tras la eliminación de los estabilizadores, tal como por ejemplo mediante nueva formación espontánea de los bucles internos de la albúmina, lo que está asociado también a la incertidumbre de la formación espontánea de moléculas de albúmina desnaturalizadas o polimerizadas. Habitualmente se conduce la solución de albúmina de acuerdo con la invención tras el empobrecimiento únicamente a través de un filtro de partículas con un tamaño de poro superior a 65.000 Dalton, para eliminar partículas gruesas eventualmente existentes. Después de esto, la solución está directamente lista para la infusión en un paciente. Esto permite una realización del procedimiento próxima a la aplicación (por ejemplo a pie de cama).

Dado que la albúmina por regla general se administra a las personas, por ejemplo como agente expansor de plasma, se usa de acuerdo con la invención convenientemente albúmina sérica humana (ASH). Aunque puede usarse el procedimiento de acuerdo con la invención para el empobrecimiento de una multiplicidad de estabilizadores u otros ligandos, es especialmente adecuado para la eliminación de las moléculas estabilizadoras N-acetiltriptófano y/o ácido octanoico o sus aniones. Ventajosamente puede usarse el procedimiento para ligandos con un valor de K_a (constante de asociación) superior a 10^4 .

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, la puesta en contacto de la solución de partida de albúmina y del material adsorbente en la etapa a) mencionada anteriormente se realiza mediante conducción de la solución de partida de albúmina a través de una columna que contiene el material adsorbente (columna de cromatografía).

En una forma de realización alternativa, la puesta en contacto de la solución de partida de albúmina y del material adsorbente en la etapa a) mencionada anteriormente se realiza mediante conducción de la solución de partida de albúmina a través de un lecho formado por el material adsorbente. Es especialmente adecuado por ejemplo un lecho fluidizado mantenido en movimiento suave por medio de un agitador que se mueve lentamente o mediante sacudida o flujos opuestos. Mediante esto se impide que los trayectos de flujo o canales de flujo en un lecho empaquetado de manera hermética de material adsorbente se vean afectados por partículas muy pequeñas y se impida o se bloquee completamente el paso de la solución de albúmina.

Tal como se ha explicado ya anteriormente, convenientemente la separación de la solución de albúmina del material adsorbente en la etapa b) mencionada anteriormente se realiza mediante filtración de la solución de albúmina a través de un filtro de partículas, seleccionándose el filtro de partículas de modo que éste deje pasar moléculas de albúmina y detenga el material adsorbente sólido.

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, las partículas del material adsorbente están unidos a o en una matriz. Los materiales de matriz adecuados son tejidos de soporte (por ejemplo tejidos de fibras de polímero) o estructuras de espuma de polímero de poro abierto (por ejemplo espumas de poliuretano de célula abierta). En otra forma de realización alternativa, las partículas del material adsorbente pueden llevarse también de manera sencilla mediante el mezclado de partículas altamente porosas como "distanciadores" a una forma de reactores de lecho sólido, que proporciona una proximidad suficiente de las partículas de material adsorbente una con respecto a otra y anchuras de canal adecuadas. Durante la fijación en espumas de polímero altamente porosas, de célula abierta es posible también la introducción simultánea o posterior de canales por ejemplo mediante procedimientos de perforación. Es ventajoso en estas formas de realización, el empaquetamiento "suelto" que puede conseguirse por medio de tejido o polímero de soporte, que opone poca resistencia de perfusión a las soluciones de albúmina relativamente de alta viscosidad. Además, debido a ello el gasto de filtración para el mantenimiento de micropartículas se planea esencialmente más bajo que en las formas de realización descritas anteriormente.

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención se repiten las etapas a) y b) varias veces, preferentemente de 2 a 6 veces, en el que respectivamente la solución de albúmina tratada obtenida en la etapa b) se reconduce a la etapa a). Para la mejora de la tasa de empobrecimiento se usa a este respecto preferentemente en la etapa a) respectivamente material adsorbente fresco y/o regenerado mediante eliminación de moléculas estabilizadoras. Esto puede realizarse mediante intercambio del material adsorbente en el dispositivo previsto para ello, estando dispuestos de manera especialmente preferente sin embargo varios dispositivos de adsorción con material adsorbente en serie uno detrás de otro, a través de los cuales se conduce la solución de albúmina sucesivamente.

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, la cantidad de material adsorbente usado en proporción con respecto a la concentración de albúmina en la solución de partida de albúmina y/o el tiempo de contacto entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se selecciona de modo que la capacidad de unión a albúmina (ABiC) de la solución de albúmina preparada, medida según Klammt *et al.*, asciende a al menos el 60 %, preferentemente al menos el 70 %, de manera especialmente preferente al menos el 80 %, de manera muy especialmente preferente al menos el 90 %. La cantidad de material adsorbente necesaria para ello y el tiempo de contacto dependerán de la albúmina de partida usada y de la estructura mecánica seleccionada y pueden determinarse de manera sencilla por el experto en la materia en conocimiento de la invención.

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, la cantidad de material adsorbente usado en proporción con respecto a la concentración de albúmina en la solución de partida de albúmina y/o el tiempo de contacto entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se seleccionan de modo que las concentraciones de moléculas estabilizadoras unidas y no unidas, en particular de N-acetiltriptófano y/o ácido octanoico o sus aniones en la solución de partida de albúmina se reduzcan hasta menos del 70 %, preferentemente menos del 50 %, de manera especialmente preferente hasta menos del 30 %, de manera muy especialmente preferente hasta menos del 10 % de sus concentraciones de partida. La cantidad de material adsorbente necesaria para ello y el tiempo de contacto dependerán de la albúmina de partida y de la estructura mecánica seleccionada y pueden determinarse de manera sencilla por el experto en la materia en conocimiento de la invención.

En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, la cantidad de material adsorbente usado en proporción con respecto a la concentración de albúmina en la solución de partida de albúmina y/o el tiempo de contacto entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se seleccionan de modo que las concentraciones de moléculas estabilizadoras unidas y no unidas, en particular de N-acetiltriptófano y/o ácido octanoico o sus aniones en la solución de partida de albúmina se reduzcan hasta menos de 3,5 mol/mol de albúmina, preferentemente menos de 2,5 mol/mol de albúmina, de manera especialmente preferente hasta menos de 1,5 mol/mol de albúmina, de manera muy especialmente preferente hasta menos de 0,5 mol/mol de albúmina de sus concentraciones de partida.

El material adsorbente para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención es un material particulado, que está empaquetado en una columna o un lecho o está incrustado en una matriz de soporte, de modo que entre las partículas del material adsorbente se configuran canales permeables a líquidos, en el que el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado, asciende a más de 100 nm y menos de 1000 µm, preferentemente menos de 500 µm, de manera especialmente preferente menos de 300 µm, de manera muy especialmente preferente menos de 200 µm, aún más preferentemente menos de 100 µm.

Cuanto más bajo sea el diámetro del canal, más alta es la probabilidad o la frecuencia de que entren en contacto moléculas de albúmina con las paredes de los canales formados por el material adsorbente y más alta es la velocidad de empobrecimiento según el procedimiento de acuerdo con la invención. Sin embargo, los canales no han de dimensionarse tampoco demasiado pequeños, dado que en caso contrario la velocidad de flujo de la solución de albúmina se reduce de manera demasiado intensa. Por tanto ha resultado como muy especialmente preferente, cuando el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado, asciende a más de 100 nm y menos de 60 µm y de manera muy especialmente preferente menos de 10 µm.

En una forma de realización especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención, el tiempo de contacto mínimo entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se selecciona de modo que

$$dm [\mu\text{m}] / 10 [\mu\text{m}/\text{min}] \leq \text{tiempo de contacto} [\text{min}] \leq dm [\mu\text{m}] / 0,1 [\mu\text{m}/\text{min}],$$

en la que dm es el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado.

Un empobrecimiento aún más eficaz se consigue cuando el tiempo de contacto mínimo entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se selecciona de modo que

$$dm [\mu\text{m}] / 4 [\mu\text{m}/\text{min}] \leq \text{tiempo de contacto} [\text{min}] \leq dm [\mu\text{m}] / 0,3 [\mu\text{m}/\text{min}],$$

en la que dm es el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, el material adsorbente es carbón activo. El carbón activo se usa convenientemente como material que puede suspenderse o también como carga, por ejemplo empaquetada en una columna o como un lecho de material adsorbente. Es importante que las partículas de carbón activo en la carga configuren entre las partículas canales que por un lado sean suficientemente grandes, de modo que la solución de albúmina pueda fluir con suficiente velocidad de flujo a través del material adsorbente, y sean suficientemente estrechas, de modo que las moléculas de albúmina contenidas en la solución de albúmina entren en contacto superficial directo con gran frecuencia durante el flujo a través con las partículas de carbón activo. Se prefiere especialmente la carga del carbón activo de modo que los canales configurados entre las partículas presenten los diámetros de canal ventajosos mencionados anteriormente. El diámetro promedio de los canales entre las partículas de carbón activo debería ascender por tanto, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de carbón activo, a más de 100 nm y menos de 1000 μm , preferentemente menos de 500 μm , de manera especialmente preferente menos de 300 μm , de manera muy especialmente preferente menos de 200 μm , aún más preferentemente menos de 100 μm .

Como alternativa puede usarse como material adsorbente el carbón activo incrustado también en una matriz sólida, porosa, por ejemplo una matriz de polímero, que está compuesta de fibras de celulosa, de resinas u otras fibras de polímero o espumas de poro abierto. En la incrustación del carbón activo en una matriz ha de tenerse en cuenta que la matriz permite un flujo a través de la solución de albúmina y la matriz porta las partículas de carbón activo de modo que éstas puedan entrar en contacto con la solución de albúmina. Además, el material de matriz debería presentar una porosidad de modo que los poros configuren en el mismo canales para el flujo a través de la solución de albúmina con los diámetros de canal mencionados anteriormente.

Es ventajoso el uso de una matriz de soporte con propiedades hidrófilas que favorecen la humectación del material adsorbente. Una matriz de soporte de este tipo puede comprender por ejemplo celulosa u otros polímeros hidrófilos naturales o preparados sintéticamente.

El propio carbón activo es un material poroso que presenta en el interior de las partículas de carbón activo macroporos (> 25 nm), mesoporos (1 - 25 nm) y microporos (< 1 nm), de modo que el carbón activo tiene una superficie interna muy grande. Los tamaños de estos poros se indican en caso de carbón activo habitualmente mediante el índice de melaza (macroporos), la adsorción de azul de metileno (mesoporos) y el índice de yodo (microporos). La superficie interna se determina según BET y se indica en m^2/g de carbón activo. El carbón activo se conoce generalmente como un agente de adsorción, que aloja moléculas en sus poros y las sujeta en los mismos o inmoviliza sustancias mediante uniones de superficie. Debido a la alta porosidad y superficie interna, el carbón activo tiene una capacidad de adsorción muy alta, con respecto a su peso o su volumen externo. Esto requiere sin embargo que las moléculas puedan difundirse hacia el interior de estos poros.

El estado de la técnica con respecto a la preparación de soluciones de albúmina habituales en el comercio muestra que únicamente el uso de carbón activo como tal no es suficiente para eliminar de la molécula de albúmina los estabilizadores de una solución de albúmina estabilizada, unidos de manera muy consistente a la molécula de albúmina, en particular no con una velocidad aceptable. Esto lo corroboran también los procedimientos usados hasta ahora para el empobrecimiento de estabilizadores de soluciones de albúmina, en las que si bien se usa carbón activo como agente de adsorción en una suspensión, sin embargo sin éxito a valores de pH más altos > 3 . Sólo después de una acidificación fuerte y una modificación estructural o desnaturalización de la albúmina que acompaña a ésta se consigue en los procedimientos conocidos que las moléculas estabilizadoras se suelten de la albúmina y entonces pueden unirse por el carbón activo.

Los inventores han encontrado ahora que una determinada disposición de las partículas del material adsorbente, el carbón activo, en el sentido de un dimensionamiento ventajoso de los canales entre las partículas conduce a que las moléculas de albúmina desprendan las moléculas estabilizadoras unidas de manera consistente a las mismas más fácilmente y más rápidamente que lo que se conocía hasta ahora en condiciones suaves, tal como a valores de pH > 3 . A este respecto, los canales deberían presentar un diámetro promedio de más de 100 nm, para que las moléculas de albúmina puedan pasar bien a través. Éstos deberían ser, por tanto, esencialmente más grandes que los mesoporos o microporos determinantes habitualmente para la adsorción de carbón activo. El diámetro promedio de los canales debería ascender sin embargo también a ser posible a no más de 1000 μm . Se determinó que la velocidad de la eliminación de estabilizadores de las moléculas de albúmina es mayor, cuanto más pequeño sea el diámetro de canal promedio, mientras que éste se encuentre por encima de 100 nm. Convenientemente, las partículas del material adsorbente están dispuestas de modo que los canales presenten respectivamente al menos una entrada y una salida, para que las moléculas de albúmina que entran no se detengan en éstos, sino que puedan salir también de nuevo de los canales.

Además se encontró que la velocidad de la eliminación de estabilizadores con el uso de carbón activo como material adsorbente puede mejorarse adicionalmente cuando de la multiplicidad de carbones activos que pueden obtenerse y que pueden prepararse con las más distintas porosidades y superficies internas se seleccionan como material adsorbente aquéllos que presentan un índice de melaza (según IUPAC) de 100 a 400, preferentemente de 200 a 300. Además son ventajosos una adsorción de azul de metileno (según IUPAC) de 1 a 100 g/100 g de carbón activo, preferentemente de 10 a 30 g/100 g de carbón activo, un índice de yodo (según IUPAC) de 500 a 3000,

preferentemente de 800 a 1500, y/o una superficie interna total (BET) (según IUPAC) de 100 a 5000 m²/g de carbón activo, preferentemente de 800 a 1400 m²/g de carbón activo.

La invención se refiere también a un material adsorbente con las características descritas anteriormente así como su uso para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. Además, la invención se refiere también al uso de una solución acuosa de albúmina, preparada según el procedimiento de acuerdo con la invención, para la preparación de un medio para el tratamiento de hipoalbuminemia, de un medio sustitutivo de volumen o de un agente expensor de plasma y/o de un medio para la mejora de la función circulatoria, renal y/o cerebral de un paciente. El medio está dirigido a la inmovilización reforzada de sustancias de acción fisiológica con afinidad a la albúmina.

La invención se refiere también al uso de una solución acuosa de albúmina, preparada según el procedimiento de acuerdo con la invención, para la preparación de un medio para la depuración de sangre, como medio sustitutivo de plasma o como dializado para la diálisis de albúmina. En particular en el campo de uso mencionado en último lugar, una solución de albúmina preparada de acuerdo con la invención es esencialmente más económica que soluciones comparables de albúminas con bajo contenido en ligandos, tal como por ejemplo albúmina sérica humana recombinante.

El procedimiento de acuerdo con la invención o una solución de albúmina preparada según el procedimiento, que está desenhuecida de estabilizadores, es de gran utilidad para la medicina. Los pacientes con enfermedades hepáticas graves, trastornos circulatorios hipotónicos e hiperdinámicos tienen una capacidad de unión a albúmina (ABiC) limitada, que no puede mejorarse mediante los preparados de albúmina convencionales disponibles actualmente. Aunque esta relación aún no se ha demostrado hasta ahora experimentalmente, parece obvia la teoría de que esta capacidad de unión limitada sea una consecuencia de la acumulación endógena de toxinas afines a albúmina, que ya no pueden degradarse mediante el hígado dañado de manera fisiológicamente suficiente. Ciertos intentos de establecer de nuevo esta capacidad de unión a albúmina limitada mediante preparados comerciales de albúmina sérica humana, fracasan a causa de la sobrecarga condicionada por la preparación de los preparados con estabilizadores. Estos estabilizadores son sin embargo indispensables para la pasteurización de las soluciones de albúmina en el sentido de la seguridad frente a virus y para el almacenamiento seguro para impedir polímeros espontáneos. Una eliminación de estos estabilizadores requería hasta ahora una acidificación extrema y/o estaba unida a una alta pérdida de albúmina. La invención proporciona por tanto un procedimiento para la preparación próxima a la aplicación de una solución de albúmina con capacidad de unión a albúmina mejorada sin acidificación activa previa.

La solución de albúmina preparada de acuerdo con la invención puede usarse entre otras cosas como un medio sustitutivo de volumen con una albúmina liberada de estabilizadores con alta capacidad de unión para sustancias vasoactivas y toxinas con una afinidad por el sitio de unión a diazepam de la albúmina (el denominado sitio de unión Sudlow II). El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse con bajo gasto económica y mecánicamente, de modo que puede realizarse cómodamente por ejemplo a pie de cama brevemente antes de la infusión de la solución en un paciente.

Mediante la capacidad de unión mejorada de acuerdo con la invención de la albúmina, la solución de albúmina actúa como sustituto de volumen no sólo, tal como se ha supuesto hasta ahora, mediante una acción elevada coloidosmótica, o sea de unión a agua, en el vaso, sino que también mediante una inmovilización activa de sustancias vasodilatadoras y otras sustancias tóxicas. Esto conduce a una reducción de la vasodilatación y con ello a un efecto súper-aditivo de la sustitución de volumen sobre el estado de llenado del lecho vascular. Esto último se determina de la manera más fácil mediante la tensión arterial diastólica, que tiene influencia considerable sobre la tensión media arterial y con ello la perfusión del sistema vascular.

Además puede usarse la solución de albúmina preparada de acuerdo con la invención ventajosamente para la mejor unión de ligandos en la diálisis de albúmina.

El procedimiento de acuerdo con la invención tiene la ventaja de que el empobrecimiento de estabilizadores de una solución de albúmina se realiza con alta velocidad, es decir que éste puede realizarse en relativamente poco tiempo. Así puede realizarse el tratamiento de una solución de albúmina habitual en el comercio en el intervalo de 10 a 30 min y puede conseguirse un claro aumento de la capacidad de unión a albúmina. El procedimiento es adecuado por tanto entre otras cosas idealmente para una preparación a pie de cama de soluciones de albúmina estabilizadas habituales en el comercio, aunque la invención no está limitada a ello. También es posible un empobrecimiento en las farmacias de hospitales u otras instituciones o empresas.

Según el procedimiento de acuerdo con la invención se consigue un empobrecimiento de una solución de albúmina habitual en el comercio estabilizada con ácido octanoico (octanoato) y/o N-acetiltriptófano (N-acetiltriptofanato) hasta una respectiva concentración de estos estabilizadores por debajo de 5 mol/mol de albúmina, preferentemente por debajo de 1 mol/mol de albúmina, de manera especialmente preferente por debajo de 0,2 mol/mol de albúmina.

La invención se explica adicionalmente ahora por medio de los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Carga de material adsorbente en una columna empaquetada

En un experimento para la comparación de la eficacia con respecto al empobrecimiento de moléculas estabilizadoras de solución de albúmina estabilizada se prepararon y se sometieron a prueba distintas preparaciones de material adsorbente.

Para dos preparaciones de acuerdo con la invención de material adsorbente se procesó un carbón activo definitivo Norit GAC 830 (Norit) mediante molienda en una trituradora habitual en la industria para obtener tamaños de partícula distintos. Los tamaños de partícula de los productos molidos se midieron a continuación microscópicamente así como mediante analizadores de partícula habituales en el comercio. Para una primera preparación de acuerdo con la invención (A1) se molió Norit GAC 830 para obtener un tamaño de partícula de 1 mm (valor D50) y para una segunda preparación (A2) se molió Norit GAC 830 para obtener un tamaño de partícula de 0,1 mm (valor D50). D50 corresponde al percentil 50 (véase también la página 22). Para una preparación de comparación (V) se usó un carbón activo carbón de tipo varilla Norit ROX (Norit).

Respectivamente se introdujeron 100 g de los materiales de carbón activo en columnas dotadas de un fondo perforado con un diámetro de 6 cm y una altura de 10 cm y se humedecieron. Los materiales adsorbentes en las columnas se perfundieron respectivamente con 20 g de albúmina habitual en el comercio en 330 ml de solución de cloruro de sodio (ZLB Behring, pH 7,2) de manera recirculante con una velocidad de 170 ml/min. En el momento cero así como tras 20, 30, 60 y 120 min se determinaron las concentraciones de octanoato, N-acetiltryptofanato y albúmina así como la capacidad de unión a albúmina (según Klammt *et al.* 2001). Para la preparación de comparación se determinaron además los valores también aún en los momentos 240, 1440 y 2880 min. Los resultados están reproducidos en la tabla 1.

El material carbón de tipo varilla Norit ROX forma en su introducción en una columna, debido a la forma de varilla, espacios o canales muy anchos entre las partículas, cuyos diámetros sobrepasan en parte 1 mm, lo que es ventajoso para la presión de perfusión, en particular a velocidades altas de 100 a 250 ml/min. La comparación con las preparaciones de acuerdo con la invención A1 y A2 con carbón activo molido muestra sin embargo que este material adsorbente con las anchuras de canal correspondientes grandes no es adecuado en la práctica para un aumento de la capacidad de unión a albúmina en poco tiempo.

Para las cargas de los materiales de carbón activo molidas de las preparaciones A1 y A2 en las columnas pueden indicarse los diámetros de canal de manera correspondiente a la siguiente fórmula (I) en buena aproximación:

$$R_K = [R_P^2 + (R_P \cdot 0,57735)^2]^{0,5} - R_P \quad (I)$$

en la que R_K es el radio de canal promedio entre las partículas y R_P el radio promedio de las propias partículas.

Para las partículas molidas de acuerdo con la preparación A1 con un diámetro promedio de 1 mm, es decir un radio R_P de 500 μm resulta un radio de canal promedio R_K de 77 μm , es decir una anchura de canal promedio (también diámetro promedio) de aproximadamente 150 μm . Para las partículas molidas de acuerdo con la preparación A2 con un diámetro promedio de 0,1 mm, es decir un radio R_P de 50 μm resulta un radio de canal promedio R_K de 7,7 μm , es decir una anchura de canal promedio (también diámetro promedio) de aproximadamente 15 μm .

Los resultados este cálculo de las anchuras de canal a base de la fórmula mencionada anteriormente se comprobaron también mediante fijación de muestras de los materiales de columna en resina y estudio microscópico posterior de secciones delgadas.

Tabla 1

Tiempo de contacto	Preparación	Anchura de canal promedio [μm]	Octanoato/albúmina [mol/mol]	NAC/albúmina [mol/mol]	ABiC [%]
0	V	1000	5,2	5,2	45
	A1	150	5,2	5,2	45
	A2	15	5,2	5,2	45

20	V	1000	1,05	<0,2	48
	A1	150	0,9	<0,2	63
	A2	15	0,4	<0,2	82
30	V	1000	0,96	<0,2	51
	A1	150	0,9	<0,2	65
	A2	15	0,3	<0,2	95
60	V	1000	0,69	<0,2	56
	A1	150	0,4	<0,2	80
	A2	15	0,2	<0,2	100
120	V	1000	0,36	<0,2	75
	A1	150	0,2	<0,2	95
	A2	15	0,1	<0,2	110
240	V	1000	0,23	<0,2	81
1440	V	1000	0,07	<0,2	96
2880	V	1000	0,05	<0,2	103

Los resultados con Norit ROX confirman los hechos anteriormente descritos de que en condiciones fisiológicas, en particular con valor de pH neutro, no es posible un empobrecimiento esencial de los estabilizadores en las condiciones experimentales usadas hasta el momento, es decir el uso de cargas o suspensiones de carbón activo con anchuras de canal grandes, en 60 min, al menos no en una dimensión que eleve esencialmente la capacidad de unión a albúmina.

Sorprendentemente, sin embargo, una prolongación del tiempo de contacto de acuerdo con las indicaciones realizadas en esta solicitud pudo permitir, incluso con este carbón, un empobrecimiento de octanoato, que condujo a un aumento de la capacidad de unión a albúmina. De manera correspondiente a las directrices para la estimación del tiempo de contacto mínimamente necesario dependiendo de las anchuras de canal debería extenderse, con anchura promedio (Dm) de 1000 µm, el tiempo de contacto por encima de 250 min. Los experimentos muestran que a 240 min la ABiC ha aumentado sólo poco hasta el 80 %, no pudieron medirse valores aceptables hasta por encima del 90 % hasta un día (1440 min).

En un estudio de la estructura de superficie de los carbones activos sometidos a prueba se determinó que sólo una proporción minúscula de las moléculas de albúmina pudo tener realmente un contacto directo con la superficie de carbón activo, dado que por un lado únicamente los macroporos permiten generalmente una cierta entrada de la molécula de albúmina, mientras que los mesoporos en la mayoría son ya demasiado pequeños para un paso de albúmina. Los macroporos representan sin embargo únicamente una proporción minúscula de la distribución de poros y se ramifican muy rápidamente y directamente por debajo de la superficie exterior para dar mesoporos, por los que ya no puede atravesar la molécula de albúmina. Donde los macroporos permiten aún la entrada de la molécula de albúmina se detienen además las moléculas de albúmina en gran parte en los poros, lo que puede conducir especialmente en caso de carbonos macroporosos a una pérdida de albúmina considerable.

Las preparaciones de ensayo A1 y A2 muestran que este problema puede solucionarse mediante la creación de anchuras de canal promedio estrechas, por ejemplo mediante uso de partículas con diámetro promedio más pequeño en una carga. Con ello, los resultados confirman además que la disposición del material adsorbente desempeña un papel esencial para la efectividad de la eliminación de estabilizadores, que no se consigue de manera automática únicamente mediante la elección del adsorbente.

En el procedimiento de acuerdo con la invención se usa por tanto un material adsorbente, que presenta canales dimensionados con respecto a la molécula de albúmina. Según esto se trata de canales, por los que puede pasar la molécula de albúmina en toda su longitud y que están dimensionados de modo que las moléculas de albúmina entran en contacto muy frecuente y estrecho con la superficie del material adsorbente. Los canales están caracterizados por su anchura clara promedio o sus diámetros promedio.

Ejemplo 2: suspensiones de partículas de carbón activo en reactores de lecho fluidizado:

Para demostrar que no es decisivo el aumento de la superficie exterior del material de carbón activo mediante el proceso de molienda, sino el ajuste de los canales entre las partículas mediante el material con diámetros de canal promedio optimizados para el éxito de acuerdo con la invención, se sometieron a estudio en otro experimento materiales adsorbentes con iguales superficies exteriores exclusivamente con variación de las anchuras de canal. El modelo experimental adecuado para ello es el denominado lecho fluidizado, en el que el material adsorbente se mantiene finamente particulado mediante agitación, sacudida o también flujos convectivos o turbulentos en

suspensión.

En el lecho fluidizado, los espacios entre las partículas distribuidas homogéneamente en la suspensión representan los canales configurados para el desarrollo de flujo de albúmina. Los diámetros de canal en el lecho fluidizado pueden indicarse de manera correspondiente a la siguiente fórmula (II) en buena aproximación:

$$D_K = [V_{WB}^{0,33} - (n^{0,33} * D_P)] / n^{0,33} \quad (II)$$

en la que D_K es el diámetro de canal promedio entre las partículas, D_P es el diámetro promedio de las propias partículas, n es el número de partículas y V_{WB} es el volumen del lecho fluidizado.

El volumen que va a ajustarse del lecho fluidizado para un diámetro de canal promedio deseado resulta tras la resolución de la fórmula (II) según el volumen de acuerdo con la fórmula (Ia):

$$V_{WB} = [(n^{0,33} * D_P) + (n^{0,33} * D_K)]^3 \quad (IIa)$$

Para el ajuste del diámetro de canal pueden sincronizarse por consiguiente sólo el volumen del lecho fluidizado, el número de partículas y el tamaño de partículas de modo que se obtenga el diámetro de canal deseado. El diámetro de partícula promedio D_P y también la densidad aparente necesaria para la estimación del número de partículas por pesada o bien se indican por el fabricante o pueden determinarse según procedimientos convencionales sencillos.

El número de partículas n en una carga seca puede calcularse en aproximación aceptable para fines prácticos por medio de la densidad aparente (de carga apisonada) y el tamaño de partícula según la siguiente fórmula (III):

$$n = [V_{TS}^{0,33} / (0,86 * D_P)]^3 \quad (III)$$

en la que n es el número de partícula en un volumen de carga seco, V_{TS} es el volumen de la carga seca apisonada y D_P el diámetro de partícula promedio. Siempre que esté indicada la densidad aparente en seco para un determinado material adsorbente, puede calcularse el volumen V_{TS} también mediante partes de la pesada mediante la densidad aparente seca.

Dado que en la práctica las partículas no son siempre idealmente esféricas y con frecuencia tampoco son siempre de igual tamaño permanentemente, debe partirse en caso de cantidades de partícula con una distribución de tamaño amplia en la práctica de que la distribución de los espacios en una suspensión en el lecho fluidizado de adsorbente depende de la distribución de tamaño de las partículas de adsorbente. Por regla general se indican especialmente en caso de adsorbentes pulverizados (por ejemplo en caso de Norit C Extra USP) las características de la distribución de partícula, es decir los percentiles de la distribución de tamaño, por ejemplo D10 y D90. Por medio de los valores D10 y D90 puede describirse un intervalo de distribución de tamaño, que comprende aproximadamente el 80 % de las partículas. Con ello puede limitarse de manera factible a qué volumen puede distribuirse una pesada definida o un volumen de carga seco en el lecho fluidizado acuoso para obtener en buena aproximación el diámetro de canal deseado.

En este caso pueden realizarse los cálculos del volumen de lecho fluidizado usando el valor D10 en lugar de D_P y entonces el valor D90 en lugar de D_P , para determinar los respectivos límites superiores e inferiores del volumen de lecho fluidizado, en los que la distancia de acuerdo con la invención entre las partículas de adsorbente (anchura de canal) se ha optimizado de acuerdo con la invención. El cálculo a base del valor D90 conducirá a una variante de valor extremo, en la que con el cumplimiento de los parámetros de acuerdo con la invención es posible una eliminación de ligandos con seguridad con aumento eficaz de la capacidad de unión a albúmina (ABiC).

La influencia de la anchura de canal se demostró de la siguiente forma. Una mezcla de carbón activo y albúmina de 1 g de carbón activo/ 1 g de albúmina (carbón activo: Norit-C Extra USP de NORIT Nederland BV, Países Bajos; albúmina habitual en el comercio, estabilizada con 5,2 mmol de octanoato y 5,2 mmol de N-acetiltriptofanato por mmol de albúmina) se introdujo en distintos volúmenes al lecho fluidizado en solución de NaCl y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras el espacio de tiempo de tratamiento se separaron las partículas de carbón activo mediante centrifugación de la solución de albúmina. A continuación se midieron las concentraciones de albúmina, octanoato y N-acetiltriptofanato así como la ABiC y se consideraron en relación a las anchuras de canal calculadas. Los resultados están reproducidos en la tabla 2.

Tabla 2

Ensayo	Pesada [g]	n50	n10	n90	Volumen de lecho fluidizado [ml]	Dk50 [μm]	Dk10 [μm]	Dk90 [μm]	Oct / Alb	NAC / Alb	ABiC [%]
1	0,5	3×10^8	$2,94 \times 10^{10}$	$6,7 \times 10^6$	3,25	5,2	1,2	17,2	<0,2	<0,2	110
2	0,5	$1,5 \times 10^8$	$1,48 \times 10^{10}$	$3,36 \times 10^6$	7,5	12,3	2,8	42,4	0,20	<0,2	83,2
3	0,5	$1,5 \times 10^8$	$1,48 \times 10^{10}$	$3,36 \times 10^6$	10	15,9	3,6	54,8	0,22	<0,2	79,9
4	0,5	$1,5 \times 10^8$	$1,48 \times 10^{10}$	$3,36 \times 10^6$	12,5	18,8	4,2	65,3	0,27	<0,2	70,3
5	0,5	$1,5 \times 10^8$	$1,48 \times 10^{10}$	$3,36 \times 10^6$	22,5	27,8	6,2	96,8	0,43	<0,2	67,5
6	0,5	$1,5 \times 10^8$	$1,48 \times 10^{10}$	$3,36 \times 10^6$	32,5	34,3	7,6	119,8	0,58	<0,2	63,3

- n50, n10, n90 = números de partículas, calculados según la fórmula (III) usando los percentiles D50, D10 o D90 como diámetro de partícula promedio.
- Dk50, Dk10, Dk90 = diámetro de canal promedio, calculado según la fórmula (II) usando los percentiles D50, D10 o D90 como diámetro de partícula promedio.
- Oct / Alb = proporción molar de octanoato con respecto a albúmina.
- NAC/Alb = proporción molar de N-acetiltryptofanato con respecto a albúmina.

Los resultados muestran claramente que un aumento del diámetro de canal promedio (DK50) en el lecho fluidizado, que según la fórmula indicada anteriormente (II) con tipo y número de partículas constante se encuentra en relación directamente con el aumento del volumen de lecho fluidizado, independientemente de la superficie exterior del material adsorbente conduce a una reducción de la efectividad en el empobrecimiento de octanoato y N-acetiltryptófano y de la capacidad de unión a albúmina resultante.

Igualmente puede deducirse de la tabla que usando la regla para una forma de realización preferente de acuerdo con la invención

$$dm [\mu m] / 4 [\mu m/min] \leq \text{tiempo de contacto [min]} \leq dm [\mu m] / 0,3 [\mu m/min],$$

se consigue un empobrecimiento óptimo en el intervalo de 30 min cuando la anchura de canal se selecciona de modo que el límite superior del tiempo de contacto mínimamente necesario se encuentre por debajo de 30 minutos (ensayo 1). En este caso, el límite superior del tiempo de contacto mínimamente necesario, con respecto al diámetro de canal promedio de 5,2 μm , se encontraba a 17,3 min, por tanto se realizó un empobrecimiento máximo de NAC y octanoato y la ABiC consiguió un valor del 110 %. En los ensayos 2 a 6 no se sobrepasó este valor superior del tiempo de contacto mínimamente necesario. Por tanto, si bien se observaron empobrecimientos muy buenos y ABiC mejorada, sin embargo no se consiguió el valor óptimo del ensayo 1.

Los ejemplos de realización 1 y 2 muestran que el tiempo de contacto necesario para un empobrecimiento de estabilizadores eficaz entre la solución de albúmina y el material adsorbente depende fuertemente del diámetro promedio de los canales en el material adsorbente. Mediante adaptación del diámetro promedio de los canales del material adsorbente pueden verse influidos por consiguiendo también los tiempos de contacto necesarios y con ello también por ejemplo, en caso de una columna empaquetada con material adsorbente, la velocidad de flujo de la solución de albúmina.

Ejemplo 3: fijación de adsorbentes en tejidos, espumas de célula abierta o cargas mixtas

En la realización descrita a continuación se "fijaron" las distancias de acuerdo con la invención entre las partículas de adsorbente, es decir las anchuras del canal en una red que puede profundirse.

Las partículas del material adsorbente, por ejemplo carbón activo, pueden llevarse a este respecto mediante tejido de soporte (por ejemplo tejido de fibras de polímeros), estructuras de espuma de polímero de poro abierto (por ejemplo espumas de poliuretano de célula abierta) o sin embargo también de manera sencilla mediante el mezclado de partículas altamente porosas como "distanciadores" a una forma de reactores de lecho sólido, que proporciona una proximidad suficiente de las partículas de material adsorbente una con respecto a otra y por consiguiendo las anchuras de canal adecuadas de acuerdo con la invención. Durante la fijación en espumas de polímero altamente porosas, de célula abierta es posible también la incorporación simultánea o posterior de canales por ejemplo mediante procedimiento de perforación. También estas anchuras de canal corresponden a las reglas que determinan de acuerdo con la invención la relación entre la anchura de canal y el tiempo de contacto mínimamente necesario.

Es ventajoso en estas formas de realización el empaquetamiento "suelto" que puede conseguirse por medio de tejido o polímero de soporte, que opone poca resistencia de perfusión a las soluciones de albúmina relativamente de alta viscosidad. Además, debido a ello el gasto de filtración para el mantenimiento de micropartículas se planea esencialmente más bajo que en los ejemplos de realización descritos anteriormente.

También en las fijaciones de adsorbentes en tejidos, espumas de célula abierta o cargas mixtas puede indicarse el diámetro de canal promedio de manera correspondiente a la siguiente fórmula (IV) en buena aproximación:

$$D_K = [V^{0,33} - (n^{0,33} * D_P)] / n^{0,33} \quad (IV)$$

en la que D_K es el diámetro de canal promedio entre las partículas, D_P es el diámetro promedio de las propias partículas, n es el número de partículas y V es el volumen del tejido, de la carga mixta o de la espuma en el estado final. Un diámetro de canal deseado puede ajustarse según la modificación de la fórmula IV con número de partículas conocido y diámetro de partículas conocido mediante cálculo del volumen adecuado:

$$V = [(n^{0,33} * D_p) + (n^{0,33} * D_k)]^3 \quad (IVa)$$

Los principios básicos de cálculo para la combinación conveniente entre pesada de adsorbentes y volumen final corresponden a este respecto a todos los principios básicos de cálculo de acuerdo con el ejemplo 2.

En un experimento se mezclaron 2 g de carbón activo (Norit-C Extra USP de NORIT Nederland BV, Países Bajos) con un tamaño de partícula promedio de 23 μm (valor D50) (D10 = 5 μm , D90 = 82 μm) en una suspensión/solución acuosa de un polímero de fibras (en este caso celulosa) y un polímero con la tendencia a la reticulación (por ejemplo resinas, poliuretanos, poliacrilmétacrilatos, etc.), ajustándose una anchura de canal de 3,6 μm , para conseguir una eliminación de ligandos eficaz en el intervalo de 12 min de tiempo de contacto. Según la fórmula de acuerdo con la invención

$$dm [\mu\text{m}] / 4 [\mu\text{m}/\text{min}] \leq \text{tiempo de contacto} [\text{min}] \leq dm [\mu\text{m}] / 0,3 [\mu\text{m}/\text{min}],$$

el límite superior del tiempo de contacto que ha de cumplirse mínimamente asciende por consiguiente a 12 min. Con el uso de la fórmula (IVa) se obtuvo como resultado para una pesada de 2 g un volumen que ha de ajustarse de 12,5 ml, lo que correspondía al volumen total final de la mezcla. La mezcla se añadió a una red de maya estrecha con una superficie de aproximadamente 25 cm^2 , cuyos poros eran suficientemente pequeños, para no dejar pasar partículas de adsorbente y polímeros de soporte reticulados (por ejemplo 5 μm de ancho de malla). La mezcla se distribuyó en la red de modo que tras la deshidratación mediante un gradiente de presión (1 atm) se consiguió un espesor seco de 5 mm. El material adsorbente así preparado tenía con ello un volumen final de en total 12,5 ml. El diámetro de canal promedio D_k , calculado según la fórmula (IV) mencionada anteriormente y partiendo del tamaño de partícula D50 = 23 μm , ascendía a 3,6 μm .

Se hicieron pasar 10 ml de una solución de albúmina al 20 %, habitual en el comercio estabilizada con una velocidad de 1 ml/min a través del material adsorbente de manera perpendicular a la superficie de la red en un dispositivo de sujeción con filtro habitual en el comercio en la misma dirección de flujo, tal como estaba establecido el gradiente de presión durante el secado. La capacidad de unión a albúmina de la solución de albúmina así tratada aumentó según este procedimiento mediante eliminación de estabilizadores en el intervalo de 10 min desde el 45 % hasta por encima del 100 %. La proporción de octanoato y N-acetilriptofanato con respecto a albúmina se encontraba respectivamente por debajo de 0,2 mmol/mmol.

Ejemplo 4: uso clínico

En ensayos clínicos se sometieron a estudio los efectos de soluciones de albúmina preparadas de acuerdo con la invención con elevada capacidad de unión a albúmina. Una población seleccionada aleatoriamente de manera prospectiva de 30 pacientes con fallo hepático con cirrosis tóxica alcohólica crónica y hepatitis C2 superpuesta con un nivel de bilirrubina superior a 20 mg/dl y una síntesis de proteínas limitada (INR elevado) con situación circulatoria hipotónica e hiperdinámica se dividió en dos grupos. Un grupo se trató con la solución de albúmina preparada de acuerdo con la invención con capacidad de unión a albúmina elevada y el grupo de control no. Los parámetros circulatorios y las funciones endorgánicas del riñón y del cerebro se monitorizaron regularmente en todos los pacientes durante la duración del ensayo y del espacio de tiempo de observación de 2 semanas.

Los resultados se muestran en las figuras adjuntas.

La figura 1 muestra las concentraciones de albúmina en la sangre de los dos grupos de ensayo antes de la terapia y tras dos semanas.

La figura 2 muestra las capacidades de unión a albúmina de la albúmina en la sangre de los dos grupos de ensayo antes de la terapia y tras dos semanas.

La figura 3 muestra la modificación de la presión de llenado arterial promedia de los dos grupos de ensayo antes de la terapia y tras dos semanas.

Las figuras 4, 5, 6 muestran la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica y la frecuencia cardiaca de los dos grupos de ensayo antes de la terapia y tras dos semanas.

La figura 7 muestra la acción sobre la función renal, medida en la creatinina, de los dos grupos de ensayo antes de la terapia y tras dos semanas.

La figura 8 muestra la acción sobre la encefalopatía hepática, que es una consecuencia de toxinas afines a albúmina habituales en la barrera hematoencefálica y de modificaciones de la circulación sanguínea, de los dos grupos de ensayo antes de la terapia y tras dos semanas.

- 5 Los resultados del ensayo clínico muestran que de una mejora de la capacidad de unión a albúmina (ABiC) va acompañada también una mejora de la tensión media arterial, que evidentemente se produce más bien por un aumento de la tensión arterial diastólica que por un aumento de la frecuencia cardíaca. Esto indica médicamente una vasodilatación reducida, que en enfermedades hepáticas con frecuencia es acción de sustancias vasodilatadoras con afinidad a la albúmina. La inmovilización de las mismas con unión a albúmina mejorada mejora por tanto también la función circulatoria, renal y cerebral. Esto último puede venir, aparte de la situación de tensión arterial mejorada también de la unión mejorada directamente de sustancias neurotóxicas, que se unen igualmente a la albúmina con ABiC mejorada.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una solución acuosa de albúmina a partir de una solución de partida de albúmina, que contiene moléculas estabilizadoras que pueden ocupar sitios de unión de la albúmina, en donde durante el procedimiento para el aumento de la capacidad de unión a albúmina para otras moléculas se elimina de la albúmina de la solución de partida de albúmina al menos una parte de las moléculas estabilizadoras y se separa de la solución de partida de albúmina,
 - a) poniéndose en contacto la solución de partida de albúmina con un material adsorbente sólido, cuya afinidad por al menos una parte, preferentemente para todas las moléculas estabilizadoras usadas, es más alta que la afinidad de la albúmina por las correspondientes moléculas estabilizadoras,
en el que el material adsorbente es un material de carbón activo particulado, que está empaquetado en una columna o un lecho o está incrustado en una matriz de soporte, de modo que entre las partículas del material adsorbente se configuran canales permeables a líquidos, siendo el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado, mayor de 100 nm y menor de 1000 μ m y
 el procedimiento se realiza a un valor de pH ≥ 5 y
 - b) separándose la solución de albúmina del material adsorbente.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el procedimiento se realiza a un valor de pH en el intervalo de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 6 a 8, de manera especialmente preferente en el intervalo de 6,9 a 7,5.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la albúmina es albúmina sérica humana (HSA).
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las moléculas estabilizadoras que van a eliminarse comprenden N-acetilriptófano y/o ácido octanoico o sus aniones.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la puesta en contacto de la solución de partida de albúmina y del material adsorbente en la etapa a) se realiza mediante conducción de la solución de partida de albúmina a través de una columna que contiene el material adsorbente (columna de cromatografía) o a través de un lecho formado por el material adsorbente.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la separación de la solución de albúmina del material adsorbente en la etapa b) se realiza mediante filtración de la solución de albúmina a través de un filtro de partículas, seleccionándose el filtro de partículas de modo que deja pasar moléculas de albúmina y detiene el material adsorbente sólido.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** las etapas a) y b) se repiten más veces, preferentemente de 2 a 6 veces, en el que en cada caso la solución de albúmina tratada obtenida en la etapa b) se reconduce a la etapa a) y en la etapa a) se usa en cada caso material adsorbente regenerado y/o fresco mediante eliminación de moléculas estabilizadoras.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la cantidad de material adsorbente usado en proporción con respecto a la concentración de albúmina en la solución de partida de albúmina y/o el tiempo de contacto entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se seleccionan de modo que la capacidad de unión a albúmina (ABiC) de la solución de albúmina preparada, medida según Klammt *et al.*, asciende al menos al 60 %, preferentemente al menos al 70 %, de manera especialmente preferente al menos al 80 %, de manera muy especialmente preferente al menos al 90 %.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la cantidad de material adsorbente usado en proporción con respecto a la concentración de albúmina en la solución de partida de albúmina y/o el tiempo de contacto entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se seleccionan de modo que las concentraciones de moléculas estabilizadoras unidas y no unidas, en particular de N-acetilriptófano y/o ácido octanoico o sus aniones en la solución de partida de albúmina se reducen hasta menos del 70 %, preferentemente menos del 50 %, de manera especialmente preferente hasta menos del 30 %, de manera muy especialmente preferente hasta menos del 10 % de sus concentraciones de partida.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el material adsorbente es un material particulado, que está empaquetado en una columna o un lecho o está incrustado en una matriz de soporte, de modo que entre las partículas del material adsorbente se configuran canales permeables a líquidos, siendo el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado, menor de 500 μ m, preferentemente menor de 300 μ m, de manera especialmente preferente menor de 200 μ m, aún más preferentemente menor de 100 μ m.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado por que** el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado, asciende a más de 100 nm y a menos de 60 μm y de manera muy especialmente preferente a menos de 10 μm .

5 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el tiempo de contacto mínimo entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se selecciona de modo que

$$dm [\mu\text{m}] / 10 [\mu\text{m}/\text{min}] \leq \text{tiempo de contacto} [\text{min}] \leq dm [\mu\text{m}] / 0,1 [\mu\text{m}/\text{min}],$$

10 en donde dm es el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado.

13. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el tiempo de contacto mínimo entre la solución de partida de albúmina y el material adsorbente en la etapa a) se selecciona de modo que

15

$$dm [\mu\text{m}] / 4 [\mu\text{m}/\text{min}] \leq \text{tiempo de contacto} [\text{min}] \leq dm [\mu\text{m}] / 0,3 [\mu\text{m}/\text{min}],$$

en donde dm es el diámetro promedio de los canales, con respecto a toda la longitud de los canales configurados entre las partículas de todo el material adsorbente usado.

20 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el carbón activo presenta un índice de melaza (según IUPAC) de 100 a 400, preferentemente de 200 a 300.

25 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el carbón activo presenta una adsorción de azul de metileno (según IUPAC) de 1 a 100 g/100 g de carbón activo, preferentemente de 10 a 30 g/100 g de carbón activo.

30 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el carbón activo presenta un índice de yodo (según IUPAC) de 500 a 3000, preferentemente de 800 a 1500.

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el carbón activo presenta una superficie interna total (BET) (según IUPAC) de 100 a 5000 m^2/g de carbón activo, preferentemente de 800 a 1400 m^2/g de carbón activo.

35 18. Material adsorbente con las características descritas en una de las reivindicaciones anteriores para la realización del procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores.

19. Uso de un material adsorbente según la reivindicación 18 para la realización de un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 17.

40 20. Uso de una solución acuosa de albúmina, preparada según una de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un medio para el tratamiento de hipoalbuminemia.

45 21. Uso de una solución acuosa de albúmina, preparada según una de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un medio sustitutivo de volumen o de un agente de expansión de plasma o de una solución para la depuración de sangre extracorpórea por medio de aféresis o diálisis de albúmina.

22. Uso de una solución acuosa de albúmina, preparada según una de las reivindicaciones 1 a 17, para la preparación de un medio para la mejora de la función circulatoria, renal y/o cerebral de un paciente.

50 23. Solución de albúmina, preparada según un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17.

Albúmina (g/l)

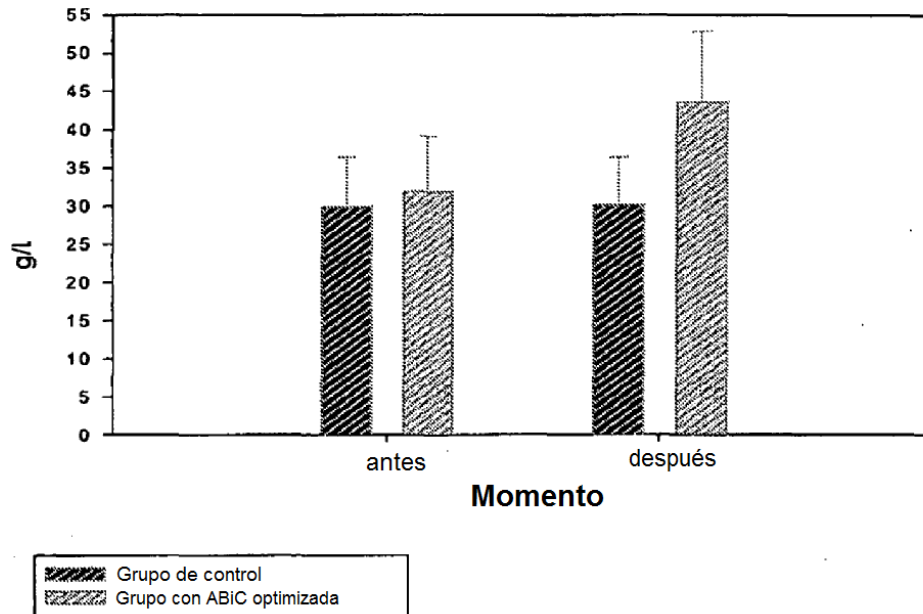


Figura 1

Capacidad de unión a albúmina

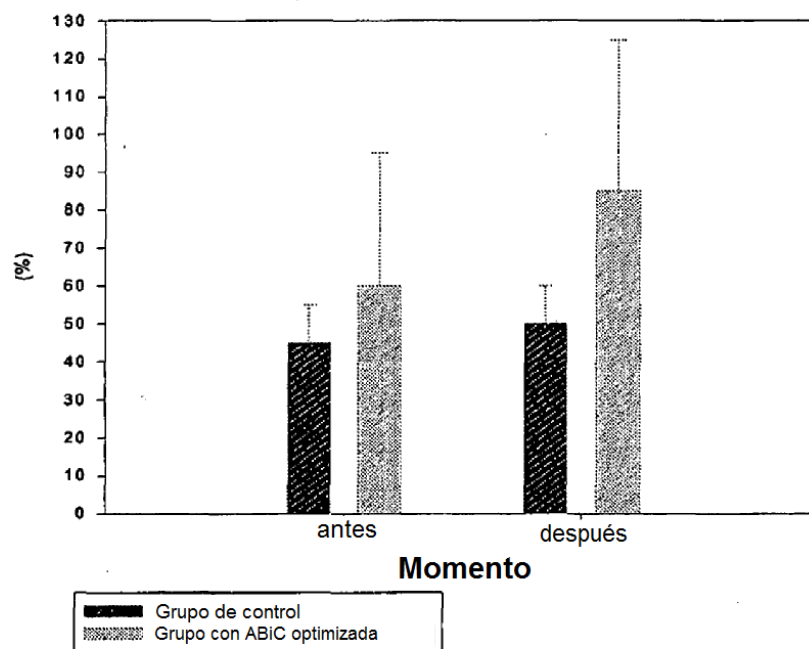


Figura 2

Tensión arterial media

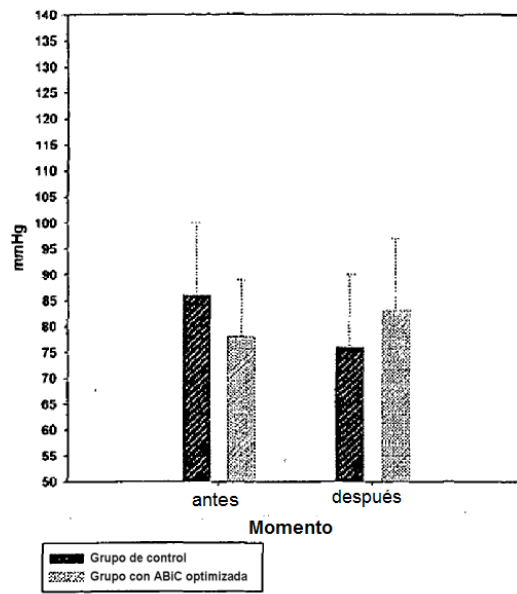


Figura 3

Tensión arterial sistólica

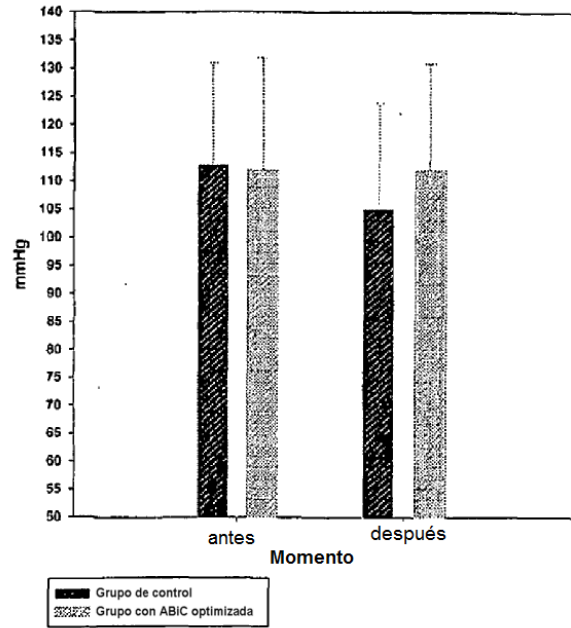


Figura 4

Tensión arterial diastólica

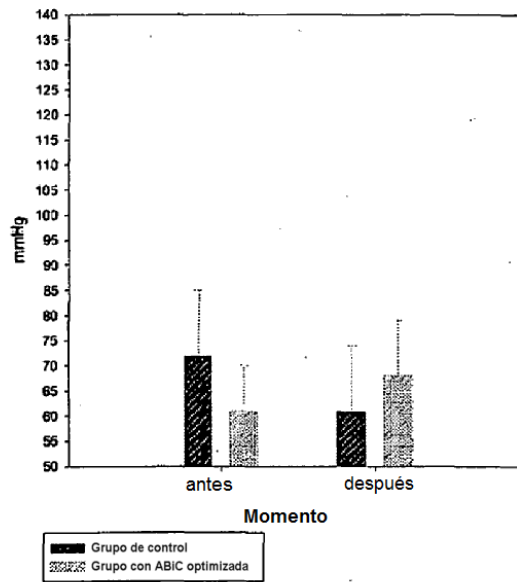


Figura 5

Frecuencia cardiaca

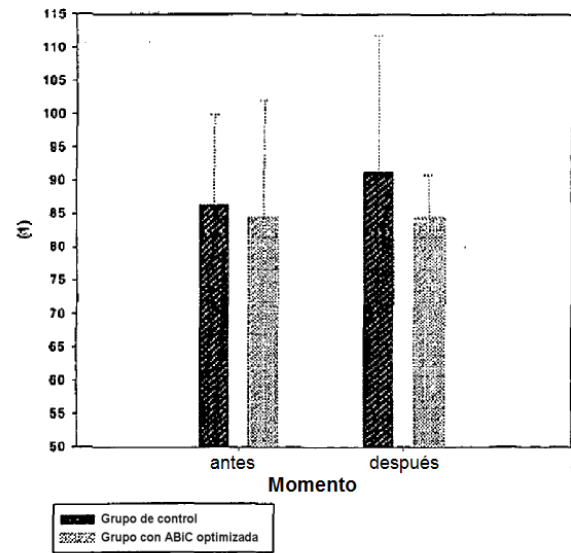


Figura 6

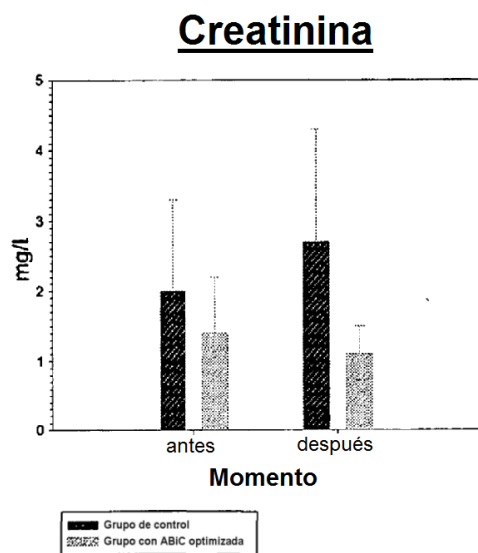


Figura 7

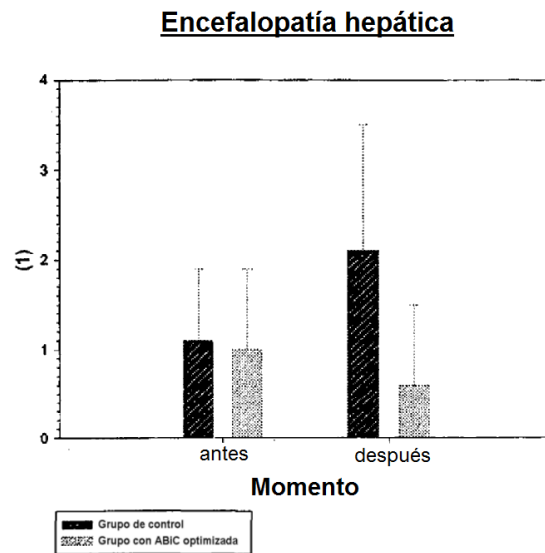


Figura 8