

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 256**

51 Int. Cl.:

B01D 69/02 (2006.01)

B01D 67/00 (2006.01)

A61L 33/06 (2006.01)

B01D 71/82 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2006 E 06795439 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2040827**

54 Título: **Uso de una suspensión coloidal de un polímero catiónico para tratar una membrana semipermeable para uso médico**

30 Prioridad:

22.06.2006 FR 0605571

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

25.03.2015

73 Titular/es:

**GAMBRO LUNDIA AB (100.0%)
no. 16, Magistratsvagen
22010 Lund, SE**

72 Inventor/es:

THOMAS, MICHEL

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 256 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de una suspensión coloidal de un polímero catiónico para tratar una membrana semipemeable para uso médico

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los soportes en forma de membranas semipermeables para uso médico para el tratamiento de fluido biológico de un paciente o un donante, tal como el tratamiento, por ejemplo, de sangre o plasma mediante circulación sobre o a través de un soporte, o el tratamiento terapéutico de síndrome septicémico usando un soporte para uso médico.

10

El término "síndrome septicémico" significa el siguiente conjunto de patologías:

15

- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): caracterizado por al menos dos de las siguientes condiciones:

20

- temperatura > 38°C o < 36°C;
- latido cardíaco > 90/minuto;
- respiración > 20/minuto;
- recuento de glóbulos blancos > 12000/ μ l o < 4000/ μ l;

25

- septicemia: SRIS con una infección;
- septicemia grave: septicemia con hipotensión y acidosis láctica;

30

- choque septicémico: septicemia grave con disfunción orgánica e hipotensión grave;
- fallo multiorgánico.

35

Esta definición se extrae de "Consensus conference, Sepsis Handbook, R A Balk, Vanderbilt University Medical Center, 2001", que se incorpora al presente documento como referencia.

Campo de la invención más preciso

40

Más específicamente, la descripción se refiere al uso de una suspensión para tratar un soporte de base para uso médico constituido esencialmente por un primer polímero que contiene grupos aniónicos o anionizables, estando la suspensión en un medio ácido y comprendiendo un segundo polímero que contiene grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, estando el segundo polímero en forma coloidal.

45

La descripción también se refiere a un soporte de material compuesto que comprende un soporte de base para el tratamiento de un fluido biológico, en el que:

50

- el soporte de base está constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables;
- al menos una parte de la superficie del soporte de base está recubierta con un segundo polímero unido iónicamente al primer polímero, portando el segundo polímero los grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero;

55

caracterizado porque

el segundo polímero está en forma coloidal, permitiendo que la membrana de material compuesto adsorba al menos una entidad que contiene grupos aniónicos o anionizables mediante la unión con grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.

60

Este soporte particular puede estar constituido por una membrana semipermeable de material compuesto que puede filtrar sangre o plasma mediante circulación extracorpórea, en particular mediante diálisis, hemofiltración, hemodiafiltración o permitiendo que el plasma se trate mediante plasmaféresis. Esta membrana de material compuesto puede actuar adicionalmente o por separado para adsorber sustancias indeseables del fluido tratado.

65

La presente descripción también se refiere a un intercambiador que comprende:

- una carcasa que define un primer compartimento y un segundo compartimento;

5 • estando dotado el primer compartimento de una entrada y una salida y destinado para la circulación del líquido biológico que va a tratarse;

- estando destinado el segundo compartimento para la circulación de dializado o filtrado y estando dotado de una salida y opcionalmente de una entrada;

10 estando los dos compartimentos separados por un soporte de material compuesto según la invención.

La presente descripción también se refiere a un dispositivo para la adsorción de entidades contenidas en un fluido biológico, que comprende:

15 • una carcasa dotada de una entrada y una salida y destinada para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;

- un soporte de material compuesto según la invención.

20 El término "membrana semipemeable" significa una membrana semipemeable plana o un haz de fibras huecas semipemeables.

25 El término "intercambiador" significa un intercambiador para el tratamiento de sangre o plasma mediante circulación extracorpórea que, en general, comprende dos compartimentos separados por una membrana semipemeable, estando cada uno dotado de dos puntos de acceso, estando destinado un primer compartimento para la circulación de sangre o plasma desde un paciente, y estando destinado un segundo compartimento para la circulación de líquido usado (dializado, filtrado).

30 El término "suspensión coloidal" significa una suspensión que comprende partículas del segundo polímero dispersadas en una fase continua, preferiblemente acuosa, conteniendo dicha suspensión dicho polímero en forma de partículas con una dimensión de 500 nm o menos en suspensión en el líquido.

35 El término "polímero en forma coloidal" significa un polímero en forma de partículas con una dimensión de menos de 500 nm.

Este tipo de intercambiador puede usarse para el tratamiento de:

- pacientes que padecen de insuficiencia renal crónica; y/o

40 • pacientes en cuidados intensivos que pueden padecer o no insuficiencia renal; y/o

- pacientes con síndrome septicémico.

45 La descripción también prevé el uso de membranas de material compuesto y soportes de la invención para la fabricación de medios para el tratamiento terapéutico de enfermedades relacionadas con trombina, IRC y dolencias padecidas por pacientes en cuidados intensivos.

Comentarios generales/Técnica anterior

50 Puede usarse un intercambiador para dos tipos de tratamiento de la insuficiencia renal: tratamiento prolongado y tratamiento a corto plazo intermitente o continuo.

55 El tratamiento prolongado está destinado para pacientes que habitualmente están esperando un trasplante, en los que no funcionan los riñones. Tales pacientes se someten a tres o cuatro sesiones a la semana que duran de 4 a 5 horas por sesión. Ejemplos de intercambiadores que pueden usarse, que pueden citarse son los comercializados por el grupo GAMBRO, que comprenden una membrana de tipo AN69®ST y que forma parte de la gama Nephral®ST (200, 300, 400 y 500) (fibras huecas con una dimensión de 210/253 µm, con una superficie de intercambio de 1,0; 1,3; 1,6 y 2,1 m²).

60 El tratamiento a corto plazo intermitente o continuo se lleva a cabo para pacientes con enfermedad grave tal como traumatismo, intoxicación, síndrome septicémico, etc. Ejemplos de intercambiadores usados para diálisis continua a corto plazo que pueden citarse son los comercializados por el grupo GAMBRO que pertenecen a la gama Multiflow (60, 100 y 150) en los conjuntos Prisma® y/o Prismaflex® (fibras huecas AN69® con una dimensión de 240/340 µm, y una superficie de intercambio de 0,6; 1,0 y 1,5 m²).

65 Dichos intercambiadores tienen una membrana semipemeable cargada negativamente.

Se ha observado que la circulación, especialmente de la sangre, en dicha membrana provocará una activación de la fase de contacto indeseable. El contenido dado a conocer en la solicitud de patente europea EP-A-0925826 del solicitante está dirigido a reducir la activación de la fase de contacto de sangre o plasma que entra en contacto con una membrana semipermeable cargada negativamente con un intercambiador para el tratamiento de sangre o plasma mediante circulación extracorpórea, que comprende una membrana semipermeable a base de poliacrilonitrilo que porta cargas negativas unidas. Esa invención se refiere a un dispositivo para el tratamiento de sangre o plasma mediante circulación extracorpórea, que comprende una membrana semipermeable a base de poliacrilonitrilo que porta cargas negativas unidas en el que, antes o después de la formación de la membrana, se incorpora al menos un polímero neutro o catiónico en la membrana, en una cantidad adecuada para regular de manera adecuada la capacidad iónica global y el índice electrocinético de la membrana. El polímero puede ser catiónico y seleccionarse de poliaminas, preferiblemente de polietileniminas.

Al mismo tiempo, se observó que había un problema con la coagulación que se encuentra en el contexto del tratamiento de sangre o plasma de un paciente con uremia en el que se usó un circuito de sangre extracorpóreo que comprende un intercambiador de membrana semipermeable. Para superar este problema, la solicitud de patente internacional WO-A-0154802 del solicitante propuso la unión, de manera estable, a la superficie de membranas semipermeables constituidas esencialmente por un copolímero de acrilonitrilo y al menos un monómero aniónico y anionizable, un agente anticoagulante que puede ejercer su actividad anticoagulante sin que se filtre a la sangre o el plasma durante el tratamiento mediante circulación extracorpórea y para reducir la cantidad de agente anticoagulante usada sistémicamente en el paciente durante una sesión de tratamiento de sangre extracorpóreo.

La invención se refiere a una membrana de material compuesto semipermeable que comprende una membrana de soporte semipermeable y un agente anticoagulante adecuado para el tratamiento de sangre o plasma mediante circulación extracorpórea, estando dicha membrana de soporte semipermeable constituida esencialmente por un poliacrilonitrilo que porta grupos aniónicos o anionizables; la superficie de la membrana de soporte semipermeable destinada para ponerse en contacto con la sangre o el plasma se recubrió sucesivamente con:

- un polímero catiónico que porta grupos catiónicos que pueden formar un enlace iónico con grupos aniónicos o anionizables de poliacrilonitrilo, el polímero catiónico (por ejemplo, polietilenimina, PEI), que comprende cadenas de un tamaño que es suficiente para no atravesar la membrana de soporte semipermeable;
- y un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos que pueden formar un enlace iónico con grupos catiónicos de dicho polímero catiónico (por ejemplo, heparina, fraccionada o de otro modo).

Según el documento WO96/18498, se conoce un artículo hidrófilo para su uso en entornos acuosos. El artículo incluye un sustrato, una capa polimérica iónica sobre el sustrato, y un recubrimiento de polielectrolito desordenado que se une iónicamente a la capa polimérica iónica. El artículo, por ejemplo una lente de contacto, tiene un recubrimiento hidrófilo duradero. El sustrato soporta una capa polimérica iónica que tiene grupos iónicos o ionizables sobre una superficie polimérica. La capa polimérica es un polímero o copolímero de polímeros termoestables, termoplásticos, biodegradables y/o hidrófilos.

A partir del documento WO99/10089 también se conoce un procedimiento para eliminar las imperfecciones encontradas en una membrana, que comprende aplicar una disolución que contiene un componente reactivo en concentración diluida a la superficie de la membrana a presión, teniendo los componentes bajas velocidades de reacción a la concentración diluida, en el que al menos un componente reactivo está atrapado al menos parcialmente dentro de la imperfección durante un tiempo suficiente para que se induzca una reacción con otro componente reactivo como resultado de un mayor nivel de acumulación y concentración local de los componentes dentro de la imperfección, mediante lo cual se forman productos de reacción unidos covalentemente dentro de la imperfección eliminando así permanentemente la misma. Este documento da a conocer, en un ejemplo, que puede aplicarse una poliamina a las imperfecciones y entonces puede aplicarse un poliacido para que precipite como complejo ácido-base. El precipitado ácido-base puede reticularse adicionalmente mediante reticulación química de o bien la poliamina, o bien el poliacido o bien ambos, tal como sigue: agente de reticulación ya en la poliamina en forma diluida, aplicación del agente de reticulación con poliacido, aplicación de un agente de reticulación tras la precipitación de un agente de reticulación. La poliamina puede escogerse de la categoría de polivinilaminas, compuestos poliaromáticos, plásticos técnicos que contienen amina de polisulfonas aromáticas, polietileniminas y derivados de polietilenimina.

Además, durante el tratamiento del fluido biológico tal como sangre o plasma, se observó que determinados pacientes también podían padecer síndrome septicémico. Dicho síndrome septicémico no está asociado necesariamente con insuficiencia renal.

El origen del síndrome septicémico es infección por bacterias (principalmente, Gram-negativas) que liberan endotoxinas (lipopolisacáridos). Tales endotoxinas inducen la síntesis de citocinas pro y antiinflamatorias. El número de infecciones hospitalarias está creciendo debido a la resistencia de bacterias a la terapia con antibióticos. Una de

las causas de muerte durante el síndrome septicémico, tal como choque septicémico, puede ser disfunción multiorgánica (DMO) ocasionada, entre otros, por coagulación intravascular diseminada (CID). El pronóstico para DMO acompañada por CID es muy malo.

5 Actualmente, se están realizando intentos para detener la infección bacteriana que origina el síndrome septicémico mediante terapia con antibióticos. Esa técnica tiene limitaciones debido a problemas con la identificación de las cepas implicadas, por no mencionar el problema importante de la resistencia de un número creciente de cepas a antibióticos, en particular las cepas responsables de infecciones hospitalarias.

10 La lucha contra el síndrome septicémico también consiste en administrar agentes antiinflamatorios a pacientes tales como anti-IL-1, anti-TNF- α , anti-endotoxinas, anti-PAF (factor activador de plaquetas) o usando esteroides. Tales fármacos no provocan mejoras a largo plazo significativas en la tasa de supervivencia para pacientes con síndrome septicémico.

15 Una molécula (proteína C, vendida con el nombre comercial "XIGRIS") ha aparecido recientemente en el mercado. La razón coste/beneficio de esa molécula todavía no se ha cuantificado.

20 La cantidad de la población que padece síndrome septicémico es relativamente alta, como la población que padece disfunción renal, o bien espontánea o bien permanente. Algunos de esos pacientes pueden pertenecer a ambas poblaciones. La invención puede aplicarse a cualquier paciente que pertenezca al grupo completo de las dos poblaciones.

Problemas técnicos y objetivos de la invención

25 En estas circunstancias, uno de los objetivos esenciales de la invención es el desarrollo de medios técnicos novedosos para tratamientos terapéuticos para síndrome septicémico, en particular para ayudar o incluso curar pacientes y para reducir la mortalidad en dichos pacientes en recuperación.

30 Otro objetivo esencial de la invención es proporcionar medios técnicos novedosos para el tratamiento terapéutico de síndrome septicémico, que sean sustancialmente más eficaces y baratos que los medios conocidos.

35 En un aspecto esencial adicional, la invención proporciona medios técnicos novedosos destinados, si es necesario al mismo tiempo, para el tratamiento terapéutico de síndrome septicémico y para purificar fluidos biológicos tales como sangre, plasma u otros líquidos que pueden inyectarse a un paciente. El tratamiento de la sangre puede corresponder en particular al tratamiento de insuficiencia renal.

En aún un aspecto todavía adicional, la invención proporciona un soporte de material compuesto para la adsorción eficaz de mediadores implicados en síndrome septicémico (endotoxinas, citocinas, anafilatoxinas, etc.).

40 En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona un soporte de material compuesto destinado, si es necesario al mismo tiempo, para el tratamiento de síndrome septicémico y para purificar fluidos biológicos tales como sangre, plasma u otros líquidos que pueden inyectarse a un paciente.

45 En un aspecto esencial adicional, la invención proporciona un soporte de material compuesto multifuncional destinado, si es necesario al mismo tiempo, para el tratamiento de síndrome septicémico e insuficiencia renal (en particular mediante hemodiálisis, ultrafiltración, hemofiltración y/o hemodiafiltración).

50 En un aspecto adicional, la invención proporciona un soporte de material compuesto que es eficaz en la adsorción de mediadores implicados en síndrome septicémico y, si es necesario, que tiene una naturaleza antitrombogénica que puede evitar el aumento de la anticoagulación sistémica en el caso de la inyección de un agente anticoagulante durante el tratamiento a través de la membrana.

55 En un aspecto adicional, la invención proporciona un soporte de material compuesto que es eficaz en la adsorción de mediadores implicados en síndrome septicémico y, si es necesario, que tiene una naturaleza antitrombogénica que permite que la cantidad de agentes anticoagulantes inyectados a un paciente durante una sesión de tratamiento de sangre o plasma extracorpóreo se reduzca significativamente o incluso se prescinda de ello.

60 En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona una mejora de la membrana semipermeable y el intercambiador del documento WO-A-01/54802, garantizando una capacidad de adsorción excelente para sustancias indeseables contenidas en el fluido biológico destinado a filtrarse a través de dicha membrana.

65 En un aspecto todavía adicional, la invención proporciona una mejora de la membrana semipermeable y el intercambiador del documento WO-A-01/54802, garantizando una mayor cantidad de agentes anticoagulantes inyectados sobre la membrana antes del tratamiento.

Desarrollo de la invención

5 Se conoce una membrana semipemeable a base de poliacrilonitrilo que porta cargas negativas unidas en la que, antes o después de formar la membrana, se incorpora un polímero catiónico en la membrana en una cantidad y manera adecuadas. El polímero puede seleccionarse de poliaminas, preferiblemente de polietileniminas. Dicha membrana puede eliminar sustancias indeseables presentes en la sangre de un paciente que padece insuficiencia renal.

10 El inventor trató de proporcionar un dispositivo médico que tiene una capacidad de adsorción para endotoxinas y otros agentes responsables de síndrome septicémico. Se observó que algunos de esos agentes portan grupos aniónicos o anionizables. La invención optó por funcionar usando un modo de tratamiento que difería de los modos existentes (fármacos, etc) y funcionar sobre un soporte para uso médico que podría hacerse que pudiera adsorber tales agentes.

15 Partiendo de esa elección y del soporte descrito en el documento EP-A-0925826, el inventor conocía una membrana semipemeable a base de poliacrilonitrilo que portaba cargas negativas unidas en la que, antes o después de formar la membrana, se incorporó un polímero catiónico en la membrana en una cantidad que podía regular de manera adecuada la capacidad iónica global y el índice electrocinético de la membrana. El polímero podía seleccionarse de poliaminas, preferiblemente de polietileniminas (PEI). Esta membrana sólo podía purificar sangre.

20 Además, se conocía que la protonación del polímero catiónico se fomenta una vez que el pH de la disolución de polímero catiónico es ácido. De hecho, cuanto más ácido sea el pH, mayor es la protonación.

25 Sin embargo, el inventor observó que en tales condiciones, la densidad superficial del polímero catiónico en la superficie de la membrana que comprende un polímero aniónico es muy baja, del orden de 1 mg/m^2 .

30 Este hecho podría atribuirse al impedimento estérico de las moléculas de polímero catiónico en un medio ácido. En este caso, el experto, tratando de unir una cantidad máxima de polímero catiónico sobre la membrana de base que comprende un polímero que porta grupos aniónicos, no usaría el polímero catiónico en un medio ácido ya que aunque la protonación del polímero catiónico es adecuada, la densidad superficial, en cambio, es demasiado baja y las entidades que contienen grupos aniónicos o anionizables podrían no injertarse en el polímero catiónico o los grupos catiónicos del polímero en grandes cantidades.

35 Alternativamente, usando un polímero catiónico en un medio básico, el inventor observó una mayor densidad superficial en un valor próximo a 10 mg/m^2 , que era insuficiente para permitir la unión de un gran número de grupos aniónicos o anionizables del polímero que iba a injertarse sobre la membrana de base. Ciertamente, la densidad superficial aumentó en comparación con el medio ácido, pero el grado de protonación (y por tanto el número de grupos catiónicos o cationizables libres) era limitado.

40 No hubo una indicación de que el pH pudiera ajustarse durante la fabricación de un dispositivo médico de este tipo e incluso menos una indicación con respecto a la selección entre un pH ácido o base para satisfacer los objetivos previstos. Por consiguiente, el experto ya no tuvo interés en trabajar con un soporte de este tipo.

45 Sorprendentemente, el inventor observó que el uso de una disolución de un polímero que porta grupos aniónicos o anionizables en forma coloidal y en un medio ácido, en particular mezclando, por ejemplo, una disolución de polímero que porta grupos aniónicos o anionizables con una disolución de polímero orgánico en una proporción específica con respecto a dicho polímero, da como resultado un aumento considerable tanto en la cantidad de polímero injertado en la superficie de la membrana como en la disponibilidad de grupos catiónicos o cationizables libres en la superficie de este recubrimiento de membrana y, por tanto, permite que se una una cantidad muy grande de entidad(es) que porta(n) grupos aniónicos o anionizables.

En pruebas posteriores, el inventor confirmó que el uso de polímero que porta grupos catiónicos empleado en forma coloidal no modifica las propiedades existentes del soporte conocido.

55 Por tanto, el inventor desarrolló el uso de un polímero que porta grupos catiónicos o cationizables sobre un soporte para uso médico constituido esencialmente por un polímero que porta grupos aniónicos o anionizables y que está en forma coloidal en un medio ácido. Por consiguiente, el inventor ha desarrollado medios terapéuticos novedosos constituidos por un soporte de adsorción multifuncional de manera estable y, entre otros, que ofrece capacidades eficaces para la adsorción de endotoxinas y para inhibir otros compuestos responsables del trastorno de coagulación (trombina), produciéndose estos trastornos, por ejemplo, en síndrome septicémico.

60 Se supone que estos resultados se obtienen debido a la disposición molecular mutua particular de las moléculas del segundo polímero y/o de las moléculas del segundo polímero con respecto a las moléculas de la estructura del primer polímero. La disposición molecular mutua particular de las moléculas del segundo polímero y/o la cantidad de moléculas del segundo polímero se deben al menos a la forma coloidal del segundo polímero.

Breve descripción de la invención

Por tanto, el inventor logra los objetivos mencionados anteriormente, entre otros mediante el uso de una suspensión para tratar un soporte de base para uso médico según la reivindicación 1.

Dicho uso puede dar como resultado un soporte de material compuesto según la reivindicación 11.

Dicho soporte novedoso ha demostrado ser particularmente adecuado cuando actúa como adsorbente cuando se pone en presencia de o en contacto con la sangre o el plasma de pacientes con las patologías mencionadas anteriormente mediante circulación extracorpórea.

Además, la porción de la superficie del soporte puede ser al menos una parcialmente recubierta con al menos un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.

Dicho soporte multifuncional novedoso con, como estructura, un primer polímero recubierto con una capa intermedia de alta densidad superficial de un segundo polímero es solidaria, de manera altamente estable, con una capa externa de agente anticoagulante.

La invención también se refiere a un método para fabricar un soporte de material compuesto para el tratamiento de fluido biológico según la reivindicación 29.

El uso de la invención da como resultado un intercambiador que comprende:

- una carcasa que define un primer compartimento y un segundo compartimento;
- estando dotado el primer compartimento de una entrada y una salida y destinado para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;
- estando destinado el segundo compartimento para la circulación de dializado o filtrado y estando dotado de una salida y opcionalmente de una entrada;
- estando los dos compartimentos separados por un soporte de material compuesto según la invención.

El uso de la invención también da como resultado un dispositivo para adsorber entidades contenidas en un fluido biológico, que comprende:

- una carcasa dotada de una entrada y una salida y destinada para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;
- un soporte de material compuesto según la invención, contenido en la carcasa.

Descripción detallada de la invención

En el presente texto, los números facilitados son una aproximación correspondiente, por ejemplo, a $\pm 10\%$.

Debe recordarse que la invención se refiere al uso de una suspensión para tratar un soporte de base para uso médico constituido esencialmente por un primer polímero que contiene grupos aniónicos o anionizables, estando la suspensión en un medio ácido y comprendiendo un segundo polímero que contiene grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, estando el segundo polímero en forma coloidal.

Definición del segundo polímero en forma coloidal

La suspensión del segundo polímero comprende al menos un poliácido orgánico en asociación con el segundo polímero, permitiendo que el segundo polímero adopte dicha forma coloidal.

El poliácido orgánico puede ser un ácido policarboxílico, en particular que comprende al menos tres grupos ácido carboxílico, preferiblemente un ácido tribásico orgánico. El ácido policarboxílico en la implementación preferida es ácido cítrico.

Definición del primer polímero

Ventajosamente, los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero se seleccionan de los siguientes grupos: sulfónico, fosfónico, carboxílico, sulfúrico y fosfórico, y de sales de dichos grupos.

Más preferiblemente, los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero son grupos sulfónico ácidos o grupos sulfónico en su forma de sal.

5 Según la invención, el primer polímero comprende un poliácilonitrilo, preferiblemente un copolímero de acilonitrilo y metalil-sulfonato de sodio.

Uso

La suspensión puede usarse:

10

- para tratar la superficie de un soporte de base para uso médico;
- para tratar el volumen de un soporte de base para uso médico.

15 El soporte de base usado está en forma de una membrana semipermeable.

Definición del segundo polímero

20 El segundo polímero (P2) es un polímero catiónico seleccionado de poliaminas, preferiblemente poliaminoácidos catiónicos y/o de poliiminas y, más preferiblemente todavía, del grupo que comprende: polilisina, poliarginina, polietiliminina (PEI), sus copolímeros y sus mezclas.

En una implementación preferida de la invención, la polietiliminina es el segundo polímero.

25 Según una característica de la invención, el peso molecular del segundo polímero puede ser mayor que el umbral de punto de corte de la membrana de soporte constituida por el primer polímero (P1).

30 Según una característica subsiguiente de la invención, el segundo polímero puede comprender cadenas de tamaño suficiente para no atravesar el soporte de base. Por tanto, el segundo polímero, antes de ponerse en forma coloidal, puede comprender cadenas con tamaño suficiente (impedimento estérico) para no atravesar el soporte de base que comprende el primer polímero. Esto permite que se una esencialmente a la superficie del soporte constituido esencialmente por el primer polímero, mediante enlaces iónicos. Por consiguiente, la cantidad del segundo polímero necesaria para tratar la superficie de la membrana de base que comprende P1 es moderada cuando no se busca un tratamiento del volumen de la membrana de base que comprende el primer polímero mediante penetración del

35 segundo polímero en el interior de la membrana de base que comprende el primer polímero. Esta característica no es necesariamente útil cuando se lleva a cabo un tratamiento del volumen mediante el segundo polímero además del tratamiento de la superficie del soporte de base.

40 El hecho de que P2 tenga un peso molecular que es mayor que o igual al umbral de punto de corte de la membrana también puede ser un parámetro importante con respecto a la producción de las propiedades deseadas en la membrana de material compuesto.

45 Preferiblemente, el segundo polímero se prepara mediante ultrafiltración de una disolución del segundo polímero a través de una membrana semipermeable que tiene un umbral de punto de corte que es mayor que o igual al de un soporte (por ejemplo, una membrana semipermeable) constituido esencialmente por el primer polímero. Esto permite eliminar cadenas del segundo polímero por debajo de un determinado tamaño correspondiente a la porosidad del soporte de base. En la figura 8, se muestra este modo de preparación mediante ultrafiltración.

50 Sin embargo, este parámetro puede no ser necesario ya que, cuando el segundo polímero (de cualquier tamaño molecular) se toma en forma coloidal, aumenta el tamaño de los agregados de polímero y el tamaño obtenido puede ser entonces suficiente para no pasar a través del soporte de base. Esto puede evitar una etapa para la selección del tamaño molecular del segundo polímero.

Definición del soporte de material compuesto

55

El soporte de material compuesto comprende un soporte de base para el tratamiento de un fluido biológico en el que: el soporte de base está constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables, al menos una parte de la superficie del soporte de base está recubierta con un segundo polímero unido iónicamente al primer polímero, portando el segundo polímero grupos catiónicos o cationizables que puede formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, estando el segundo polímero en forma coloidal. El inventor ha observado sorprendentemente que esta forma coloidal permite que la membrana de material compuesto adsorba al menos una entidad que contiene grupos aniónicos o anionizables mediante unión con grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.

65 El soporte de material compuesto comprende un segundo polímero que puede estar en asociación con un polímero orgánico tal como se definió anteriormente.

El soporte de material compuesto comprende un primer polímero y un segundo polímero que puede ser tal como se definió anteriormente.

5 Para obtener la suspensión coloidal, es ventajoso seleccionar cuidadosamente la razón de la concentración del segundo polímero y el poliácido orgánico. La razón de la concentración del segundo polímero en la suspensión con respecto a la concentración de poliácido orgánico en la suspensión es tal que puede producir una suspensión en forma coloidal. Como ejemplo, en la implementación en la que el segundo polímero es polietilenoimina y el poliácido es ácido cítrico, dicha razón de la concentración para PEI y ácido cítrico está en el intervalo de 0,9 a 1,1.

10

Definición del agente anticoagulante

El soporte de material compuesto de la invención puede comprender dicha parte de la superficie del soporte al menos parcialmente recubierta con al menos un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.

15

El agente anticoagulante puede comprender al menos un compuesto de la familia de glicoproteínas que tiene una actividad anticoagulante, seleccionándose dicho agente anticoagulante preferiblemente del grupo que comprende: heparina no fraccionada, heparina fraccionada, danaparoides, todos los derivados de heparina, y mezclas de dichos productos.

20

Claramente, el agente anticoagulante no debe ser tóxico. Particularmente se prefiere heparina no fraccionada.

La concentración de superficie del agente anticoagulante depositado puede estar en el intervalo de 1000 a 30000 UI/m², preferiblemente en el intervalo de 2000 a 8000 UI/m² de membrana (incluidos los límites).

25

Concentración del segundo polímero

El soporte de material compuesto de la invención tiene una concentración de superficie para el segundo polímero en forma coloidal en el intervalo de 15 a 200 mg/m², preferiblemente en el intervalo de 15 a 100 y más preferiblemente en el intervalo de 15 a 95 mg/m².

30

En una primera implementación de la invención, el soporte de material compuesto puede tener una membrana de base semipermeable como soporte de base.

35

Por tanto, el peso molecular del segundo polímero puede ser mayor que el umbral de punto de corte de la membrana semipermeable preparada con el primer polímero.

Un soporte de material compuesto de este tipo con un soporte de base como membrana semipermeable puede denominarse una membrana de material compuesto y será de utilidad para la purificación mediante circulación extracorpórea de sangre o plasma, ya que comprende al menos una primera parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con sangre o plasma, y una segunda parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con el dializado o el filtrado. La primera parte de la superficie de la membrana puede estar cubierta por el segundo polímero en forma coloidal y opcionalmente por un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables, que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.

40

45

En este modo, al menos la segunda porción de la superficie de la membrana destinada para ponerse en contacto con el dializado o filtrado puede estar cubierta con el segundo polímero en forma coloidal. Entonces opcionalmente puede estar cubierta por un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.

50

Un modo preferido es: la primera parte de la superficie de la membrana está cubierta por el segundo polímero en forma coloidal y el agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero, y en combinación, la segunda parte de la superficie de la membrana está cubierta por el segundo polímero en forma coloidal.

55

El segundo polímero en forma coloidal para la segunda parte de la superficie puede tener un tamaño molecular que está por encima de un determinado umbral. Alternativamente, también es posible prever cubrir la segunda parte de la superficie con el segundo polímero que no está en forma coloidal y/o que tiene un tamaño molecular por encima de un umbral de punto de corte para la membrana del primer polímero.

60

La membrana de material compuesto recubierta solamente con un segundo polímero en forma coloidal sobre la primera superficie ("cara de la sangre") y sobre la segunda superficie ("cara del filtrado o dializado") es una membrana que se denomina membrana "de dos caras coloidal".

65

Dicha membrana multifuncional puede adsorber endotoxinas que son la fuente de síndrome septicémico, puede

reducir la activación de la fase de contacto, y puede adsorber un agente anticoagulante injertado durante la fabricación justo antes del tratamiento de la sangre o inyectado al paciente durante el tratamiento de la sangre.

5 La membrana semipermeable es una pila en forma de membranas planas, o está constituida por un haz de fibras huecas.

En el caso de un haz de fibras huecas, la superficie interior de las fibras huecas es la primera parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con la sangre o el plasma y la superficie exterior de las fibras huecas es la segunda parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con el filtrado o el dializado.

10 En el contexto de la implementación preferida de una membrana semipermeable, el primer polímero puede ser, por ejemplo, un copolímero de acrilonitrilo y metalil-sulfonato de sodio, tal como el copolímero con el nombre comercial AN69 fabricado por GAMBRO INDUSTRIES, con el que se han conseguido los mejores rendimientos. De la misma manera, el segundo polímero es preferiblemente una PEI, puesto que el agente anticoagulante es heparina. La membrana semipermeable de material compuesto de esta implementación preferida de la invención tiene una actividad anticoagulante eficaz durante un tratamiento o una sesión de plasma-sangre usando circulación extracorpórea (CEC). Además, el agente anticoagulante (por ejemplo, heparina) se une de manera estable a la estructura del primer polímero cubierto con el segundo polímero en forma coloidal.

20 En una segunda implementación alternativa de una membrana semipermeable como soporte de base, el soporte puede comprender un soporte de base constituido por una de las siguientes formas: un conjunto de perlas, una espuma o un gel.

Puede preverse un soporte de base (perlas, espuma, esponja, por ejemplo) con una porosidad variable.

25 El soporte de base en esta segunda implementación está constituido esencialmente por el primer polímero.

30 En una primera implementación, dicho soporte de base puede fabricarse en una primera etapa y entonces tratarse durante una segunda etapa con la suspensión del segundo polímero en forma coloidal. El tratamiento con la suspensión puede llevarse a cabo sobre la superficie, más particularmente sobre la "superficie aparente" (es decir, la superficie visible aparente) pero también opcionalmente sobre la "superficie desarrollada" (es decir, sobre la superficie aparente y la superficie presentada por los poros en el interior del soporte de base).

35 En el caso en el que se trata la superficie aparente sola, esto se denomina el tratamiento de superficie del primer polímero. En el caso en el que se tratan las superficies aparente y desarrollada, esto se denomina el tratamiento del volumen del primer polímero.

40 En una segunda implementación alternativa, dicho soporte puede fabricarse mezclando simultáneamente el primer polímero con una suspensión del segundo polímero en forma coloidal. Esto se denomina el tratamiento del volumen del primer polímero: este modo puede unir el segundo polímero tanto a la superficie aparente como a la superficie desarrollada.

45 Un soporte de este tipo (en una de las dos implementaciones) se coloca en una carcasa que comprende una entrada para introducir el fluido biológico que va a tratarse y una salida para permitir que salga el fluido tratado. Dicho soporte puede adsorber entidades del fluido que portan grupos aniónicos o anionizables mediante enlaces iónicos.

50 En este modo, además de estar sobre la superficie aparente, el segundo polímero en forma coloidal también puede estar presente en el volumen del soporte de base, por ejemplo en el volumen de la espuma o en el volumen de las perlas.

En este caso, la cantidad del segundo polímero unido en forma coloidal dependerá de la porosidad del soporte.

Definiciones funcionales del soporte

55 El soporte también puede definirse a través de su capacidad para adsorber endotoxinas.

60 El soporte de material compuesto de la invención tiene una capacidad de adsorción de endotoxinas (*Escherichia coli* O55:B5, expresada en UE/m² y medida usando el método M descrito a continuación), de 500 UE/m², preferiblemente 1500 UE/m² o más.

En un modo preferido, la capacidad de adsorción de las endotoxinas está en el intervalo de 2000 a 5000 UE/m².

65 Método M: circulación (circuito cerrado, 500 ml a una velocidad de flujo de 300 ml/min) en el compartimento de sangre de un dializador de fibras huecas, de suero fisiológico que contiene 10 UE/ml endotoxinas de *Escherichia coli* O55:B5. Ensayo de endotoxinas mediante la prueba de LAL de *Limulus*.

Además de la capacidad de adsorción, la estabilidad de unión o injerto del agente anticoagulante sobre la estructura del primer polímero (P1) recubierta con el segundo polímero (P2) también es uno de los parámetros esenciales de la presente invención.

5 Esta estabilidad de injerto del agente anticoagulante puede establecerse por medio del tiempo de coagulación facilitado por el CKT.

10 Por tanto, el soporte de la invención tiene preferiblemente un CKT que no aumenta significativamente (aproximadamente el 10%) con respecto al valor inicial a lo largo de al menos 6 horas en una prueba durante una CEC (circulación extracorpórea) tal como se describe en la descripción.

Esta prueba para determinar el tiempo de coagulación (CKT, tiempo de cefalina-caolín) es tal como sigue:

15 El CKT se determina usando un kit de ensayo vendido con el nombre comercial C K PREST® por DIAGNOSTICA STAGO.

20 El CKT determina la prolongación en el tiempo de coagulación de un plasma citratado provocada por una deficiencia de determinados factores de coagulación o por la presencia de un agente anticoagulante tal como heparina. En este último caso, la prolongación del tiempo de coagulación es proporcional a la cantidad de heparina presente. Por tanto, la determinación del CKT puede indicar el nivel de agente anticoagulante en la sangre. Se conoce el método para medir este tiempo de coagulación (expresado en segundos); se lleva a cabo tras recalcificación y adición de un activador.

25 Como ejemplo, se usa un dializador de fibras huecas (nombre comercial FILTRAL 16 producido por GAMBRO INDUSTRIES, Francia), dotado de un área superficial de membrana útil de 1,6 m de AN69 (P1 = copolímero de acrilonitrilo y metililo de sodio) y recubierto sobre sus dos caras con P2 = PEI, luego con agente anticoagulante = heparina.

30 Entonces se conecta un circuito de sangre extracorpóreo que incluye el dializador al sistema vascular de una oveja. No se inyecta ningún agente anticoagulante en la sangre de la oveja.

El CKT se mide durante toda la duración de la circulación.

35 Definición del soporte de material compuesto mediante el método mediante el que se obtiene:

Las propiedades del soporte de material compuesto de la invención están determinadas al menos parcialmente por el método mediante el que se obtiene, lo que puede asimilarse con al menos un tratamiento de superficie.

40 El método para fabricar un soporte de material compuesto para el tratamiento de fluido biológico comprende las siguientes etapas:

45 a) proporcionar un soporte de base constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables;

b) proporcionar una suspensión en un medio ácido que comprende un segundo polímero que porta grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, estando el segundo polímero en forma coloidal;

50 c) poner la suspensión en contacto con al menos una parte de la superficie del soporte de base.

El primer polímero y el segundo polímero pueden ser tal como se definieron anteriormente.

55 Según una característica de la invención, el segundo polímero se obtiene en forma coloidal mediante una etapa para el mezclado de una primera disolución que comprende el segundo polímero con una segunda disolución que comprende al menos un poliácido orgánico. Dicho poliácido puede ser tal como se definió anteriormente.

60 Según una característica de la invención, la razón de la concentración del segundo polímero en la suspensión con respecto a la concentración de poliácido orgánico en la suspensión es tal que puede producir una suspensión en forma coloidal.

Si el segundo polímero es polietilimina y el poliácido es ácido cítrico, dicha razón de la concentración para PEI y ácido cítrico está en el intervalo de 0,9 a 1,1.

65 Según una característica de la invención, el método comprende, tras la etapa c), una etapa d) que es tal como sigue: poner al menos una porción de dicha parte de la superficie del soporte de base en contacto con una disolución que

comprende al menos un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero para unir un recubrimiento anticoagulante sobre una porción de dicha parte de la superficie del soporte recubierta con el segundo polímero.

5 Dicha etapa d) se lleva a cabo justo antes de usar un soporte de material compuesto para el tratamiento de fluido biológico (de manera extemporánea) o durante la fabricación del soporte de material compuesto.

10 Cuando el agente anticoagulante se injerta justo antes del tratamiento, puede llevarse a cabo durante el aclarado o el cebado del filtro haciendo pasar una preparación líquida a través de todo el circuito que se compone de soporte de material compuesto.

15 Según una característica adicional de la invención, el método comprende, como etapa de fabricación opcional final, una etapa para la esterilización del soporte. La esterilización puede ser esterilización con rayos gamma o esterilización usando óxido de etileno que puede estar o no precedida por irradiación con rayos gamma, o usando técnicas que conoce bien el experto.

20 La primera disolución que comprende el segundo polímero puede prepararse mediante ultrafiltración de una disolución del segundo polímero a través de una membrana semipermeable para eliminar cadenas del segundo polímero con un tamaño que es menor que o igual al tamaño correspondiente a la porosidad del soporte de base.

Esta etapa se lleva a cabo antes de la etapa para el mezclado con la segunda disolución de ácido.

25 Además, puede llevarse a cabo tratamiento mediante la suspensión en un medio ácido del segundo polímero en forma coloidal en al menos una parte del volumen del soporte de base.

30 En el contexto de la invención, el término "suspensión coloidal" significa una suspensión que comprende partículas del segundo polímero dispersadas en una fase continua, preferiblemente acuosa. El tamaño de dichas partículas del segundo polímero (diámetro medio) es de 500 nm o menos; como ejemplo, en el intervalo de 10 a 500 nm, preferiblemente en el intervalo de 50 a 200 nm, o incluso en el intervalo de 80 a 120 nm, por ejemplo del orden de 100 nm.

Las condiciones particulares para el método de fabricación de soporte de material compuesto son las siguientes:

35 • el segundo polímero (P2) comprende PEI y el poliácido orgánico comprende ácido cítrico. Se aplica una y/o la otra de las siguientes condiciones:

i. concentración de PEI: de 0,1 a 10 g/l, preferiblemente de 0,2 a 1;

40 ii. razón de concentraciones en peso de PEI/ácido cítrico: de 0,7 a 1,3, preferiblemente 1,0.

• P2 comprende PEI y el agente anticoagulante comprende heparina. Se aplica una y/o la otra de las siguientes condiciones:

45 ○ concentración de heparina: de 5 a 200 UI/ml, preferiblemente de 10 a 100;

○ el medio líquido en la etapa d) es un medio acuoso, que contiene constituyentes seleccionados del grupo que comprende: agua, agua + sal, agua acidificada, de pH 3 a 7;

50 • al menos una de la etapa c) y la etapa d), respectivamente, se lleva a cabo haciendo circular de manera continua el medio líquido que contiene P2 y el agente anticoagulante, respectivamente, sobre al menos una de las superficies de la membrana de soporte de base semipermeable del primer polímero (P1) que va a recubrirse y en la que se implemente al menos una de las siguientes condiciones:

55 ○ para la etapa c):

i. mezclado previo de las 2 disoluciones o mezclado en línea justo antes del tratamiento;

ii. velocidad de flujo de tratamiento: de 50 a 500 ml/min, preferiblemente de 100 a 200;

60 iii. circuito abierto o circuito cerrado (uni o bidireccional);

iv. duración: de 1 a 30 min, preferiblemente de 5 a 10;

65 ○ para la etapa d):

i. velocidad de flujo: de 50 a 500 ml/min;

ii. circuito abierto o cerrado, uni o bidireccional

iii. duración: de 1 a 30 min, preferiblemente de 5 a 10.

5 En el caso en el que P1 es un copolímero de poliacrilonitrilo y metalil-sulfonato de sodio, la estructura basada en P1 opcionalmente puede desglicerinarse antes del tratamiento de superficie dirigido a unir el recubrimiento de P2 en la etapa c) y el tratamiento anticoagulante en la etapa d). Para la “desglicerinación”, se hace circular un líquido acuoso.

10 Intercambiador multifuncional

La invención también prevé un intercambiador que comprende:

- 15 • una carcasa que define un primer compartimento y un segundo compartimento;
- estando dotado el primer compartimento de una entrada y una salida y destinado para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;
- 20 • estando destinado el segundo compartimento para la circulación de dializado o filtrado y estando dotado de una salida y opcionalmente de una entrada;

estando los dos compartimentos separados por un soporte de material compuesto según la invención.

25 Según una característica adicional de la invención, los compartimentos del intercambiador también están separados por una masa de fijación a base de una composición de adhesivo apropiada destinada para formar, dependiendo del caso:

- 30 i) una división cilíndrica que separa los dos compartimentos que comprende, como soporte, una membrana permeable en forma de un haz de fibras huecas;
- ii) un sello en dicho dispositivo que comprende, como soporte, una membrana semipemeable en forma de una pila de membranas planas.

35 Ventajosamente, el intercambiador de la invención tiene un volumen o una superficie de intercambio de aproximadamente 200 cm² o más y de menos de aproximadamente 4 m², preferiblemente para un adulto en el intervalo de desde aproximadamente 0,6 m² hasta 2 m².

40 Preferiblemente, el intercambiador que comprende la membrana semipemeable de material compuesto, es decir el soporte de la invención, está esterilizado y listo para su uso. Por tanto, no requiere ninguna manipulación especial por parte de los usuarios.

Método para producir el intercambiador

45 La presente invención también se refiere a un método para fabricar un intercambiador para el tratamiento de un líquido biológico, comprendiendo el intercambiador una carcasa que define un primer compartimento y un segundo compartimento, estando dotado el primer compartimento de una entrada y una salida y estando destinado para la circulación de líquido biológico que va a tratarse, estando destinado el segundo compartimento para la circulación de dializado o filtrado y estando dotado de una salida y opcionalmente de una entrada, estando los dos compartimentos separados por un soporte de base, comprendiendo el método las siguientes etapas:

- 50 a1) proporcionar un soporte de base constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables;
- 55 a2) ensamblar los diversos componentes del intercambiador, en particular montando el soporte de base en la carcasa;
- b1) proporcionar una suspensión en un medio ácido que contiene un segundo polímero que porta grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, estando el segundo polímero en forma coloidal;
- 60 b2) poner la suspensión en contacto con al menos una primera parte de la superficie del soporte de base destinada para ponerse en contacto con el líquido que va a tratarse;
- 65 b3) en el caso en el que las etapas (b1-b2) se llevan a cabo tras la etapa a2), adarar y/o purgar el intercambiador de la disolución que contiene el segundo polímero P2;

c1) opcionalmente, esterilizar el intercambiador así obtenido.

La etapa b3) puede estar seguida opcionalmente por aclarar la membrana semipermeable para eliminar el segundo polímero no unido en exceso.

5 Según una característica adicional del método, tras las etapas b), puede insertarse una etapa c0) para poner al menos una disolución de un agente anticoagulante en contacto en un medio líquido con al menos una porción de la parte de la superficie del soporte de base recubierta con el segundo polímero en forma coloidal para unir un recubrimiento anticoagulante sobre la superficie del soporte recubierta con segundo polímero en forma coloidal; la etapa c0) puede llevarse a cabo antes o después de la etapa a2).

En el caso en el que la etapa c0) se lleva a cabo tras la etapa a2), el intercambiador puede purgarse de la disolución que contiene el agente anticoagulante.

15 La etapa c0) puede llevarse a cabo durante la fabricación antes de la esterilización c1) o después de la fabricación y justo antes de su uso.

Opcionalmente, la membrana semipermeable puede aclararse para eliminar el agente anticoagulante no unido en exceso.

20 Los polímeros primero y segundo pueden ser tal como se definieron anteriormente.

Pueden preverse las siguientes condiciones operativas: P2 se mezcla con al menos un poliácido orgánico (policarboxílico), preferiblemente un ácido tribásico orgánico (o más preferiblemente, ácido cítrico).

25 Opcionalmente, la membrana plana o el haz de fibras huecas se glicerina al final de la etapa a1), de ahí la necesidad de desglicerinar antes de emprender la etapa b2) definida anteriormente.

30 Opcionalmente, la membrana semipermeable se aclara para eliminar el polímero catiónico P2 unido en exceso. Opcionalmente, la membrana semipermeable se aclara para eliminar agente anticoagulante no unido en exceso.

Opcionalmente, la membrana semipermeable vuelve a glicerinarse, dependiendo del caso.

35 En el contexto de la invención, la esterilización del intercambiador, sin ningún efecto sobre la membrana semipermeable de material compuesto, puede ser esterilización mediante irradiación, por ejemplo irradiación con rayos gamma, o mediante esterilización con óxido de etileno, y puede llevarse a cabo antes o después de depositar el agente anticoagulante.

40 Se deducirán características adicionales del intercambiador y su método de fabricación a partir de datos referentes al uso y al soporte de material compuesto de la invención.

Dispositivo de adsorción

45 Según un aspecto adicional, la invención se refiere a un dispositivo para adsorber entidades contenidas en un fluido biológico, que comprende:

- una carcasa dotada de una entrada y una salida y destinada para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;

50 • un soporte de material compuesto según la invención contenido en la carcasa.

La invención se refiere a un método para fabricar un dispositivo médico para la adsorción de entidades contenidas en un fluido biológico para el tratamiento de un líquido biológico, comprendiendo el dispositivo una carcasa dotada de una entrada y una salida y estando destinada para la circulación de líquido biológico que va a tratarse, un soporte de material compuesto según la invención, comprendiendo el método las siguientes etapas:

55 a1) proporcionar un soporte de base constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables;

60 a2) ensamblar los diversos componentes del dispositivo, en particular montar el soporte de base en la carcasa;

65 b1) proporcionar una suspensión en un medio ácido que contiene un segundo polímero que porta grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, estando el segundo polímero en forma coloidal;

b2) poner la suspensión en contacto con al menos una primera parte del soporte de base destinada para ponerse en contacto con el líquido que va a tratarse;

5 b3) en el caso en el que las etapas (b1-b2) se llevan a cabo tras la etapa a2), adarar y/o purgar el dispositivo de adsorción de la disolución que contiene el segundo polímero;

c1) opcionalmente, esterilizar el dispositivo de adsorción obtenido.

10 Pueden deducirse características adicionales del dispositivo de adsorción y su método de fabricación a partir de datos referentes al uso y al soporte de material compuesto de la invención.

Uso terapéutico

15 En un aspecto adicional, la invención se refiere a:

- el uso de un soporte o un intercambiador según la invención para tratar síndrome septicémico, en particular mediante la adsorción de endotoxinas contenidas en el fluido biológico;
- 20 • el uso de un soporte o un intercambiador según la invención para purificar determinadas moléculas contenidas en la sangre o el plasma mediante circulación extracorpórea;
- el uso de un soporte o un intercambiador de la invención para reducir la coagulación sistémica en un paciente durante un tratamiento de sangre extracorpóreo en particular mediante adsorción por el soporte de un agente anticoagulante inyectado en la sangre o el plasma. Este efecto se debe a la naturaleza no trombogénica del soporte de material compuesto debida al agente anticoagulante fijado previamente o a la capacidad de adsorción del agente anticoagulante inyectado al paciente durante el tratamiento.

Otras características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de los siguientes ejemplos.

30 También se hará referencia a los dibujos y figuras adjuntos, en los que:

- la figura 1 muestra la cinética de adsorción de endotoxinas (lipopolisacáridos, LPS) durante una prueba comparativa *in vitro* con plasma humano para un intercambiador de la invención (ejemplo 1) y para un intercambiador de la técnica anterior (M100);
- 35 • las figuras 2 a 6 muestran, respectivamente, la resistencia vascular sistémica RVS, la presión arterial pulmonar media PAPM, la cantidad de disolución de cristaloides inyectada, la concentración de lactato y de acidosis, respectivamente, para cerdos control tratados usando el intercambiador tipo (M100) control y para cerdos tratados usando un intercambiador que comprende la membrana semipermiable de la invención;
- 40 • y la figura 7 muestra la cantidad de las diversas citocinas medidas al final del tratamiento para los cerdos control M100 y para cerdos tratados con el intercambiador de la invención (ejemplo 1);
- la figura 8 muestra el circuito usado para preparar PEI con un tamaño molecular por encima de un determinado umbral;
- 45 • la figura 9 muestra un intercambiador según la invención;
- la figura 10 muestra la adsorción de PEI en mg/m^2 sobre la superficie de un soporte de la invención para diversas disoluciones de PEI a diferentes concentraciones y diferentes pH.

Ejemplos

55 Ejemplo 1:

Fabricación del producto del ejemplo 1:

1. Preparación de una disolución 1 que contiene:

- 60 • polietilenimina (PEI) de alto peso molecular, 1 g/l;
- ácido cítrico, 1 g/l;
- disolvente: agua.

65 La disolución estaba en forma coloidal.

Véase el documento FR-B-2 804 328 en particular para la preparación y caracterización de esta PEI. Dicho método para preparar un polímero catiónico, en este caso una polietilenimina (PEI), tiene como objetivo eliminar, mediante fraccionamiento, las cadenas más pequeñas de los polímeros (con un bajo impedimento estérico) que pueden penetrar en los poros de la membrana semipemeable que va a tratarse y atravesarla. La figura 8 muestra el procedimiento para preparar PEI que comprende las siguientes etapas: a-preparación, en un tanque 1, de una disolución de 1,5 litros de una disolución de PEI con un peso molecular promedio en peso de 750 kdalton (LUPASOL P de BASF), 50 g por litro, en agua destilada; b- circulación, en un circuito cerrado, de dicha disolución en el compartimento de sangre de un dializador 2 con fibras huecas (nombre comercial FILTRAL 16, fabricado por GAMBRO INDUSTRIES, Francia) dotado de una membrana (superficie útil de 1,6 m²) formada a partir de AN69 (copolímero de acrilonitrilo y metalil-sulfonato de sodio) a una velocidad de flujo de 300 ml por minuto; c- de manera simultánea a la etapa b, ultrafiltración a una velocidad de flujo de 60 ml por minuto, añadiendo agua al tanque 1 a la misma velocidad de flujo.

15 2. Preparación de la disolución 2 que contiene:

- heparina no fraccionada en una concentración de 128 UI/ml (UI = actividad anti-Xa);
- disolvente: agua.

20 3. Tratamiento de superficie: se trató el compartimento interno (en contacto con la sangre) de un producto tipo Multiflow 100 (M100) tal como sigue:

- circulación de agua a una velocidad de flujo de 150 ml/min durante 5 min;
- circulación de la disolución 1;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 1 del diagrama;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 2.
- circulación de la disolución 2
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 1;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 2
- purgado del compartimento interno con aire (1 min con una presión de entrada de 400 mmHg).

40 4. Esterilización de productos mediante irradiación con rayos gamma (30 kGy).

Tras la esterilización, se caracterizó el producto.

Capacidad de adsorción de endotoxinas del ejemplo 1:

45 Métodos: circulación (circuito cerrado, 500 ml a una velocidad de flujo de 300 ml/min) en el compartimento de sangre, de plasma humano heparinizado, 10 UI/ml que contiene 1 UE/ml de endotoxinas de *Escherichia coli* O55:B5.

Descripción de la prueba:

50 A intervalos de tiempo regulares, se midió la cantidad de endotoxinas en el plasma (prueba de LAL) para un control negativo constituido por un intercambiador M100 no tratado con PEI y heparina según la invención y para el intercambiador de la invención cuya preparación se describió anteriormente. En la figura 1, se muestran los resultados.

55 Prueba *in vivo* del ejemplo 1:

Método:

- 60 • cerdos de 35 kg
- anestesia general (propofol, 3 mg/kg);
- perfusión de *Pseudomonas aeruginosa* (5.10⁸ UFC/ml, 0,3 ml/min, 20 kg);
- 65 • tratamiento de choque septicémico obtenido mediante la administración de cristaloides para mantener una presión

arterial media de 70 mmHg;

• 4 cerdos para cada tipo de producto (M100 y producto de la invención).

5 Resultados:

• Hemodinámica

- 10
- RVS: resistencia vascular sistémica: se reduce con choque; un aumento es un signo de mejora;
 - PAPM: presión arterial pulmonar media: aumenta durante el choque; una reducción es favorable;
 - cristaloides: disolución inyectada para compensar la caída de la presión arterial: un uso bajo es un signo positivo;
 - 15 ○ lactato y pH: indicación de acidosis inducida por choque: una reducción de lactatos, que está asociada con un aumento del pH, es un signo positivo.

20 En las figuras 2 a 6, se facilitan los resultados, a partir de lo que se observará que todos los parámetros hemodinámicos avanzan en el sentido de una mejora en el estado del animal.

25 Como resultado complementario de esta prueba, la figura 7 muestra la concentración en sangre de citocinas en comparación al final del tratamiento. Estos resultados demuestran que las concentraciones de las 4 citocinas medidas, concretamente IL1B, IL1ra, TNF e IL6, son ventajosamente menores en los cerdos tratados según la invención.

Ejemplo 2:

30 Fabricación del producto del ejemplo 2:

1. Preparación de una disolución 1 que contiene:

- 35
- polietilenglicol con un alto peso molecular (PEG), 0,2 g/l. Para la preparación y caracterización de esta PEG, véase el documento FR-A-2 804 328 y la descripción en el ejemplo 1 de la presente solicitud;
 - ácido cítrico, 0,2 g/l;
 - disolvente: agua.

40 La disolución estaba en forma coloidal.

2. Preparación de una disolución 2 que contiene:

- 45
- heparina no fraccionada en una concentración de 100 UI/ml (UI = actividad anti-Xa);
 - disolvente: agua.

3. Tratamiento de superficie: se trató un intercambiador tipo de fibra hueca con una superficie útil de 1,5 m (Multiflow 150, M150) tal como sigue:

- 50
- circulación de agua en los compartimentos interno (sangre) y externo (dializado) a una velocidad de flujo de 150 ml/min durante 5 min (desglicerización);
 - 55 • circulación de la disolución 1 en los compartimentos interno (sangre) y externo (dializado);
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 1;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 2.
 - 60 • circulación de la disolución 2 en el compartimento interno (sangre)
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 1;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 2;
 - 65 • circulación de una disolución acuosa de glicerol (glicerol al 60%) en los compartimentos interno (sangre) y

externo (dializado);

- purgado de ambos compartimentos con aire (1 min con una presión de entrada de 400 mmHg).

5 4. Esterilización de productos con óxido de etileno.

Tras la esterilización, se caracterizó el producto para determinar la adsorción de endotoxinas:

Capacidad de adsorción de endotoxinas del ejemplo 2:

10 Métodos: circulación (circuito cerrado, 500 ml, a una velocidad de flujo de 300 ml/min durante 2 horas) en el compartimento de sangre, de agua que contiene 10 UE/ml de endotoxinas de *Escherichia coli* O55:B5.

Resultados:

	Adsorción de endotoxinas UE/m ²
Referencia, Multiflow 150	< 100
Ejemplo 2	2600

Se observará que la capacidad de adsorción de endotoxinas en el ejemplo 2 es mucho mayor que la del producto de referencia que no se trató según la invención.

20 Ejemplo 3:

Fabricación del producto del ejemplo 3:

25 1. Preparación de una disolución 1 que contiene:

- polietilimina con un alto peso molecular (PEI), 0,5 g/l. Para la preparación y caracterización de esta PEI, véase la patente FR2 804 328 y la descripción en el ejemplo 1 de la presente solicitud;
- ácido cítrico, 0,5 g/l;
- disolvente: agua.

La disolución estaba en forma coloidal.

35 2. Preparación de la disolución 2 que contiene:

- heparina no fraccionada en una concentración de 50 UI/ml (UI = actividad anti-Xa);
- disolvente: agua.

40 3. Tratamiento de superficie: se trató un producto tipo Multiflow 150 (M150) tal como sigue:

- circulación de agua en los compartimentos interno (sangre) y externo (dializado) a una velocidad de flujo de 150 ml/min durante 5 min;
- circulación de la disolución 1 en los compartimentos interno (sangre) y externo (dializado);
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 1;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 2.
- circulación de la disolución 2 en el compartimento interno (sangre)
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 1;
 - velocidad de flujo de 300 ml/min, 2,5 min en la dirección 2
- circulación de una disolución acuosa de glicerol (glicerol al 60%) en los compartimentos interno (sangre) y externo (dializado);
- purgado de ambos compartimentos con aire (1 min con una presión de entrada de 400 mmHg).

4. Esterilización de productos con óxido de etileno.

Tras la esterilización, se caracterizó el producto para determinar la adsorción de endotoxinas:

5 Capacidad de adsorción de endotoxinas del ejemplo 3:

Circulación (circuito cerrado, 2000 ml, a una velocidad de flujo de 300 ml/min durante 2 horas) en el compartimento de sangre del producto, de agua que contiene 10 UE/ml de endotoxinas de *Escherichia coli* O55:B5.

10 Resultados del ejemplo 3:

	Adsorción de endotoxinas UE/m ²
Referencia, Multiflow 150	< 100
Ejemplo 3	7380

15 Se observará que la capacidad de adsorción de endotoxinas en el ejemplo 3 es mucho mayor que la del producto de referencia que no se trató según la invención, y también mayor que la del ejemplo 2 ya que se había adsorbido más PEI.

20 Tal como se observará en la figura 9, un intercambiador según la presente invención comprende una membrana semipermeable tal como un haz de fibras (1) huecas que se dispone en una carcasa (2) tubular en la que se fija en sus dos extremos mediante la división (3, 4) en forma de un disco. Además del hecho de que las fibras se unen entre sí, los discos actúan definiendo en la carcasa (2) tubular un compartimento sellado al que dos conectores (5, 6) perpendiculares al eje de la carcasa (2) proporcionan acceso. Se fija una tapa (7, 8) en cada extremo de la carcasa (2), comprendiendo dicha capa un conector (9, 10) de acceso axial. Los dos conectores (9, 10) son simétricos. El compartimento de sangre del dispositivo de la invención está constituido por el espacio interior definido entre cada disco (3, 4) de unión y la tapa (8, 9) que cierra el extremo correspondiente de la carcasa (2) tubular, y por el interior de las fibras huecas. El compartimento destinado para el filtrado está constituido por el espacio al que se accede mediante los dos conectores (5, 6) perpendiculares al eje de la carcasa (2) e incluye el exterior de las fibras huecas.

30 Adsorción de PEI en mg/m² sobre la superficie de un soporte:

35 La figura 10 muestra la adsorción de PEI en mg/m² sobre la superficie de un soporte para diferentes disoluciones de PEI incluyendo una suspensión coloidal de PEI a diferentes pH. La adsorción medida es la de PEI mediante circulación en el compartimento de sangre de un dializador con una membrana semipermeable con fibras huecas del tipo FILTRAL.

35 Adsorción dependiente del pH a la misma concentración de PEI:

40 Para los ejemplos con una disolución de PEI a un pH de 5 (ajustado con HCl), 8 (ajustado con NaOH) y 11 (ajustado con NaOH) respectivamente, se observó que la PEI adsorbida no superó 10 mg/m². Fue interesante observar, tal como se indicó anteriormente, que cuanto mayor fuera el pH (más básico), mayor era la adsorción de PEI y esto conduciría al experto, para una disolución con una concentración dada de PEI, a usar un alto pH para adsorber más PEI.

45 Adsorción dependiente de la concentración de PEI para el mismo pH:

45 Para el mismo pH, se observó que cuando aumentaba la concentración de la disolución de PEI, aumentaba la adsorción de PEI, pero no significativamente.

50 Adsorción de una disolución coloidal de PEI mezclada con ácido cítrico:

50 En cambio, para una suspensión coloidal de PEI mezclada con ácido cítrico (mezcla de prueba en una razón en peso de 1 para PEI y ácido cítrico), se observó sorprendentemente que la cantidad de PEI adsorbida aumentaba significativamente con la concentración de PEI en la disolución. Usando una suspensión de PEI mezclada con ácido cítrico (en medio ácido) aumentaba la adsorción de PEI, aunque el experto sabrá que se absorberá más PEI por la membrana en un medio básico.

55 Condiciones para preparar un polímero catiónico mediante ultrafiltración:

60 La figura 8 muestra el procedimiento para prepara un polímero catiónico, tal como polietilenimina, mediante ultrafiltración, con las siguientes etapas:

- a) preparación, en un tanque, de una disolución de 1,5 litros de una disolución de PEI con un peso

molecular promedio en peso de 750 kdalton (LUPASOL P, BASF), 50 g por litro, en agua destilada;

5 b) circulación, en un circuito cerrado, de dicha disolución en el compartimento de sangre de un dializador 2 de fibras huecas (nombre comercial FILTRAL 16, producido por GAMBRO INDUSTRIES, Francia) dotado de una membrana (área de superficie útil de 1,6 m²) de AN69 (copolímero de acrilonitrilo y metalil-sulfonato de sodio) a una velocidad de flujo de 300 ml por minuto;

10 c) de manera simultánea a la etapa b, ultrafiltración a una velocidad de flujo de 60 ml por minuto con adición de agua al tanque, a la misma velocidad de flujo.

El periodo de preparación fue de 156 minutos. Se determinó un ensayo de la PEI presente en el ultrafiltrado, en agua, mediante espectrofotometría tras formar un complejo coloreado con tiocianato de cobalto (II) (absorción máxima a 304 nm).

15 Ventajas:

Las diversas ventajas de la invención incluyen:

20 • tratamiento terapéutico eficaz que es más barato que los medios conocidos para el tratamiento de síndrome septicémico, en particular mediante adsorción eficaz de mediadores implicados en el síndrome septicémico (endotoxinas, citocinas, anafilatoxinas, etc);

25 • purificación mejorada de fluidos biológicos tales como sangre, plasma u otros líquidos que pueden inyectarse a un paciente;

• la naturaleza antitrombogénica del soporte que puede evitar la coagulación sistémica grave en el caso de inyectar agente anticoagulante durante el tratamiento a través de la membrana;

30 • la naturaleza multifuncional del soporte que está destinado, si es necesario al mismo tiempo, para el tratamiento terapéutico de síndrome septicémico e insuficiencia renal (en particular mediante hemodiálisis, ultrafiltración, hemofiltración y/o hemodiafiltración, etc);

35 • la reducción de la cantidad de agentes anticoagulantes inyectados al paciente durante una sesión de tratamiento de sangre o plasma extracorpóreo usando una membrana semipemeable y el intercambiador;

• una reducción de la cantidad total de agente(s) anticoagulante(s) unido(s) o no unido(s) al soporte necesaria para llevar a cabo una sesión de tratamiento de sangre o plasma extracorpóreo y la reducción posterior del coste de la sesión y los efectos secundarios indeseables debidos al agente anticoagulante;

40 • acción mejorada del/de los principio(s) activo(s) unidos permanentemente al soporte;

• estado hemodinámico mejorado en pacientes con síndrome septicémico;

45 • se injerta una mayor cantidad del segundo polímero sobre la membrana que comprende el primer polímero que en el documento WO-A-01/54802;

• un soporte constituido por un primer polímero con un segundo polímero que tiene una mayor cantidad de grupos catiónicos o cationizables libres que en el documento WO-A-01/54802 sin usar necesariamente más polímero P2;

50 • posibilidad de injertar cualquier polímero que porte grupos catiónicos o cationizables sobre la membrana sin la necesidad de un tamaño mínimo para ese polímero, tal como es el caso con la invención del documento WO-A-01/54802.

REVINDICACIONES

1. Uso de una suspensión para tratar un soporte de base para uso médico constituido esencialmente por un primer polímero que contiene grupos aniónicos o anionizables, comprendiendo el primer polímero un poliacrilonitrilo, estando el soporte de base en forma de una membrana semipermeable, estando la suspensión en un medio ácido y comprendiendo un segundo polímero que contiene grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, siendo el segundo polímero un polímero catiónico seleccionado de poliaminas y/o de poliiminas y estando en forma coloidal, comprendiendo además la suspensión al menos un poliácido orgánico en asociación con el segundo polímero que permite que el segundo polímero tenga dicha forma coloidal.
2. Uso según la reivindicación anterior, en el que el poliácido orgánico es un ácido policarboxílico.
3. Uso según una de las dos reivindicaciones anteriores, en el que el ácido policarboxílico comprende al menos tres grupos ácido carboxílico, preferiblemente un ácido orgánico tribásico.
4. Uso según la reivindicación anterior, en el que el ácido policarboxílico es ácido cítrico.
5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el segundo polímero se selecciona de poliaminoácidos catiónicos y/o del grupo que comprende: polilisina, poliarginina, polietilenimina, copolímeros de los mismos y mezclas de los mismos.
6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero se seleccionan de grupos sulfónico, fosfónico, carboxílico, sulfúrico y fosfórico y de sales de dichos grupos.
7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero son grupos sulfónico ácidos o grupos sulfónico en su forma de sal.
8. Uso según la reivindicación anterior, en el que el primer polímero comprende un copolímero de acrilonitrilo y metalil-sulfonato de sodio.
9. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, de una suspensión para el tratamiento de superficie de un soporte de base para uso médico.
10. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, de una suspensión para el tratamiento del volumen de un soporte de base para uso médico.
11. Soporte de material compuesto que comprende un soporte de base para el tratamiento de un fluido biológico, en el que:
- el soporte de base es una membrana semipermeable y está constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables, comprendiendo el primer polímero un poliacrilonitrilo;
 - al menos una parte de la superficie del soporte de base está recubierta con un segundo polímero unido iónicamente al primer polímero, portando el segundo polímero grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, siendo el segundo polímero un polímero catiónico seleccionado de poliaminas y/o de poliiminas;
- caracterizado porque el segundo polímero está en forma coloidal, permitiendo que la membrana de material compuesto adsorba al menos una entidad que contiene grupos aniónicos o anionizables mediante unión con grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero, comprendiendo además la suspensión al menos un poliácido orgánico en asociación con el segundo polímero permitiendo que el segundo polímero tenga dicha forma coloidal.
12. Soporte según la reivindicación anterior, en el que el primer polímero y el segundo polímero son tal como se definen en al menos una de las reivindicaciones 5 a 8.
13. Soporte de material compuesto según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior, en el que dicha parte de la superficie del soporte se recubre al menos parcialmente con al menos un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.
14. Soporte según la reivindicación anterior, en el que el agente anticoagulante comprende al menos un

compuesto de la familia de glicoaminoglicanos que tiene una actividad anticoagulante, seleccionándose dicho agente anticoagulante preferiblemente del grupo que comprende: heparina no fraccionada, heparina fraccionada, danaparoides, todos los derivados de heparina, y mezclas de dichos productos.

- 5 15. Soporte según una de las dos reivindicaciones anteriores, en el que la concentración de superficie depositada del agente anticoagulante está en el intervalo de 1000 a 30000 UI/m² de membrana, preferiblemente en el intervalo de 2000 a 8000 UI/m² de membrana.
- 10 16. Soporte de material compuesto según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior, en el que la concentración de superficie del segundo polímero en forma coloidal está en el intervalo de 15 a 200 mg/m².
- 15 17. Soporte según la reivindicación anterior, en el que la concentración de superficie del segundo polímero en forma coloidal está en el intervalo de 15 a 100 mg/m².
- 20 18. Soporte según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior, en el que el segundo polímero comprende cadenas con un tamaño suficiente para no atravesar el soporte de base.
- 20 19. Soporte según la reivindicación 11 a la reivindicación anterior, en el que el segundo polímero se prepara mediante ultrafiltración de una disolución del segundo polímero a través de una membrana semipermeable para eliminar cadenas del segundo polímero que tienen un tamaño por debajo del tamaño correspondiente a la porosidad del soporte de base.
- 25 20. Soporte según la reivindicación anterior, en el que el peso molecular del segundo polímero es mayor que el umbral de punto de corte de la membrana semipermeable producida a partir del primer polímero.
- 30 21. Soporte de material compuesto según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior, para su uso en la purificación de sangre o plasma mediante circulación extracorpórea, en el que el soporte de base es una membrana semipermeable, comprendiendo la membrana de material compuesto al menos:
- una primera parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con la sangre o el plasma;
 - una segunda parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con el dializado o el filtrado;
- 35 en la que la primera parte de la superficie de la membrana está cubierta por el segundo polímero en forma coloidal y opcionalmente por un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.
- 40 22. Soporte según la reivindicación anterior, en el que:
- la primera parte de la superficie de la membrana está cubierta por el segundo polímero en forma coloidal y el agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables, que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero;
 - la segunda parte de la superficie de la membrana está cubierta por el segundo polímero en forma coloidal.
- 50 23. Soporte según la reivindicación 22, en el que al menos la segunda parte de la superficie de la membrana está cubierta por el segundo polímero en forma coloidal y opcionalmente por un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables, que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero.
- 55 24. Soporte según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior, en el que la membrana semipermeable es una pila en forma de membranas planas.
- 60 25. Soporte según una de las reivindicaciones 21 a 23, en el que la membrana de material compuesto semipermeable está constituida por un haz de fibras huecas, y en el que la superficie interior de las fibras huecas es la primera parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con la sangre o el plasma y en el que la superficie exterior de las fibras huecas es la segunda parte de la superficie destinada para ponerse en contacto con el filtrado o el dializado.
- 65 26. Soporte según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior, en el que el segundo polímero en forma coloidal está presente en el volumen del soporte.
27. Soporte de material compuesto según una de las reivindicaciones 11 a la reivindicación anterior,

caracterizado por una capacidad de adsorción de endotoxinas en medio acuoso de 500 UE/m² o más para una membrana, preferiblemente 1500 UE/m² o más.

- 5 28. Soporte según la reivindicación anterior, en el que la capacidad de adsorción de las endotoxinas está en el intervalo de 2000 a 5000 UE/m².
29. Método para fabricar un soporte de material compuesto para el tratamiento de fluido biológico, comprendiendo dicho método las siguientes etapas:
- 10 a) proporcionar un soporte de base en forma de una membrana semipermeable y constituido esencialmente por un primer polímero que porta grupos aniónicos o anionizables, comprendiendo el primer polímero un poliacrilonitrilo;
- 15 b) proporcionar una suspensión en un medio ácido que comprende un segundo polímero que porta grupos catiónicos o cationizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos aniónicos o anionizables del primer polímero, siendo el segundo polímero un polímero catiónico seleccionado de poliaminas y/o de poliiminas y estando en forma coloidal;
- 20 c) obtener el segundo polímero en forma coloidal mediante una etapa para el mezclado de una primera disolución que comprende el segundo polímero con una segunda disolución que comprende al menos un poliácido orgánico;
- d) poner la suspensión en contacto con al menos una porción de la superficie del soporte de base.
- 25 30. Método según la reivindicación anterior, en el que el primer polímero y el segundo polímero son tal como se definen en al menos una de las reivindicaciones 5 a 8.
31. Método según la reivindicación anterior, en el que el poliácido orgánico es tal como se define en al menos una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 30 32. Método según la reivindicación anterior, en el que la razón de la concentración del segundo polímero en la suspensión con respecto a la concentración de poliácido orgánico en la suspensión es tal que puede producir una suspensión en forma coloidal.
- 35 33. Método según la reivindicación anterior, en el que el segundo polímero es polietilenimina y el poliácido es ácido cítrico, estando dicha razón de la concentración de polietilenimina y ácido cítrico en el intervalo de 0,9 a 1,1.
- 40 34. Método según una de las reivindicaciones 29 a la reivindicación anterior, comprendiendo el método, tras la etapa c), una etapa d) tal como sigue: poner al menos una porción de dicha parte de la superficie del soporte de base en contacto con una disolución que comprende al menos un agente anticoagulante que porta grupos aniónicos o anionizables que pueden formar un enlace iónico con los grupos catiónicos o cationizables del segundo polímero para unir un recubrimiento anticoagulante sobre dicha porción de la parte de la superficie del soporte recubierta con el segundo polímero.
- 45 35. Método según la reivindicación anterior, en el que la etapa d) se lleva a cabo justo antes del uso de un soporte para el tratamiento de un fluido biológico compuesto o durante la fabricación del soporte de material compuesto.
- 50 36. Método según una de las reivindicaciones anteriores 29 a 35, que comprende como última etapa, llevar a cabo una etapa para la esterilización del soporte, tal como esterilización con irradiación con rayos gamma o esterilización con óxido de etileno que puede estar o no precedida por irradiación con rayos gamma.
- 55 37. Método según una de las reivindicaciones 29 a la reivindicación anterior, en el que la primera disolución que comprende el segundo polímero se prepara mediante ultrafiltración de una disolución del segundo polímero a través de una membrana semipermeable para eliminar cadenas del segundo polímero que tienen un tamaño que es menor que o igual al tamaño correspondiente a la porosidad del soporte de base.
- 60 38. Método según una de las reivindicaciones anteriores 29 a 37, en el que el tratamiento con la suspensión en un medio ácido del segundo polímero en forma coloidal se lleva a cabo en al menos una porción del volumen del soporte de base.
39. Intercambiador que comprende:
- 65 • una carcasa que define un primer compartimento y un segundo compartimento;

- estando dotado el primer compartimento de una entrada y una salida y destinado para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;
- 5
- estando destinado el segundo compartimento para la circulación de dializado o filtrado y estando dotado de una salida y opcionalmente de una entrada;
- estando los dos compartimentos separados por un soporte de material compuesto según una de las reivindicaciones 11 a 28.
- 10 40. Intercambiador según la reivindicación anterior, en el que los compartimentos también están separados por una masa de fijación a base de una composición de adhesivo apropiada destinada para formar, dependiendo del caso:
- 15
- i) una división cilíndrica que separa los dos compartimentos que comprende, como soporte, una membrana permeable en forma de un haz de fibras huecas;
 - ii) un sello en dicho dispositivo que comprende, como soporte, una membrana semipermeable en forma de una pila de membranas planas.
- 20 41. Dispositivo para la adsorción de entidades contenidas en un fluido biológico, que comprende:
- una carcasa dotada de una entrada y una salida y destinada para la circulación de líquido biológico que va a tratarse;
- 25
- un soporte de material compuesto según una de las reivindicaciones 11 a 28 contenido en la carcasa.

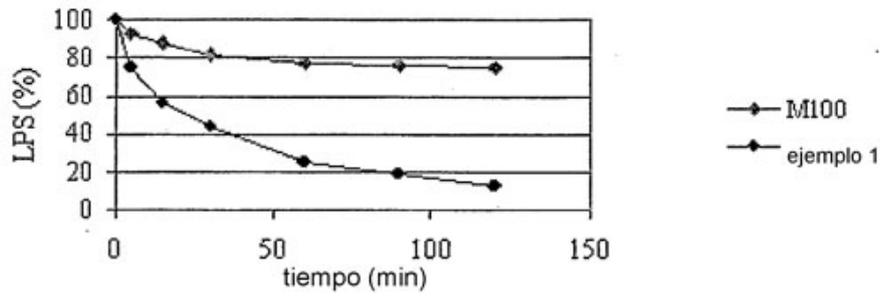


FIG. 1

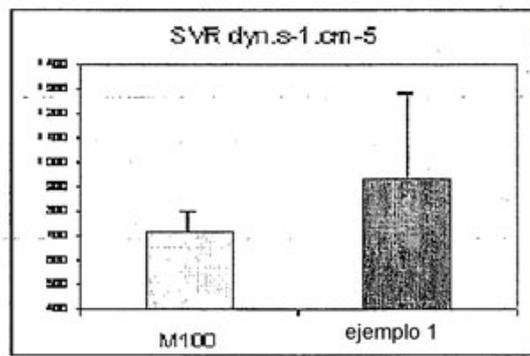


FIG. 2

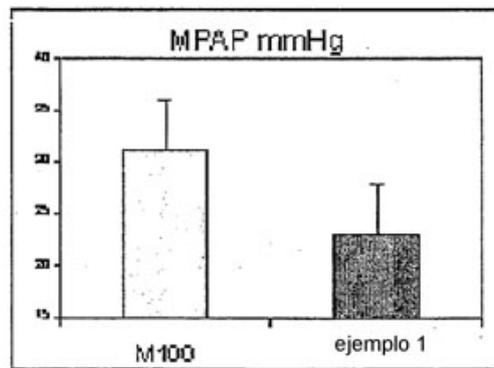


FIG.3

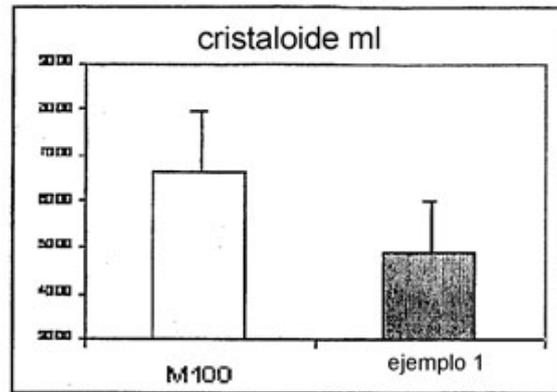


FIG. 4

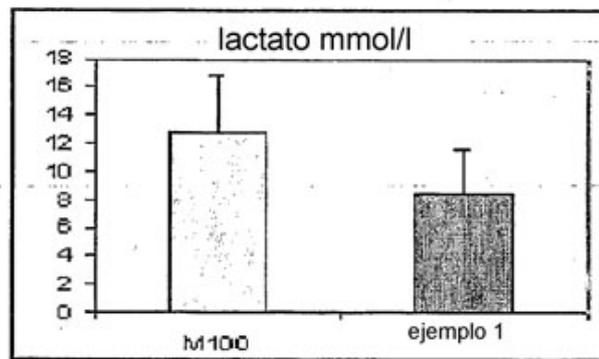


FIG. 5

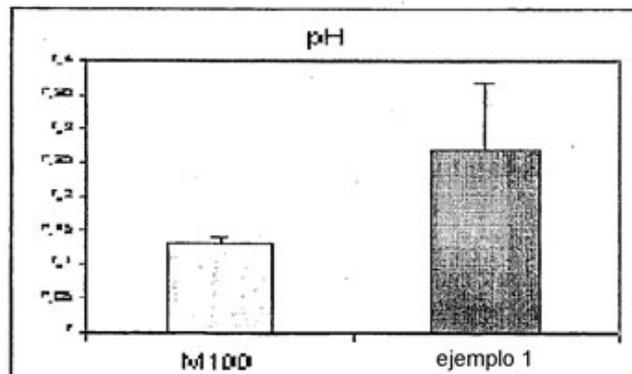


FIG. 6

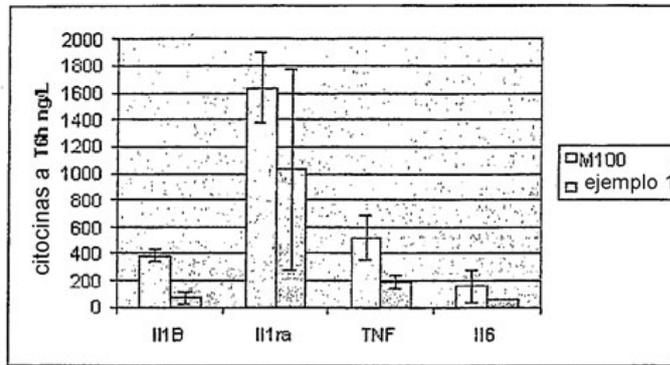


FIG. 7

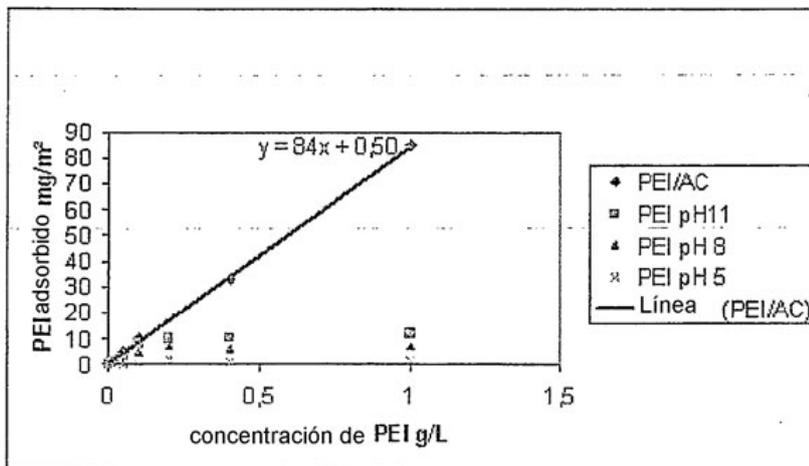


FIG. 10

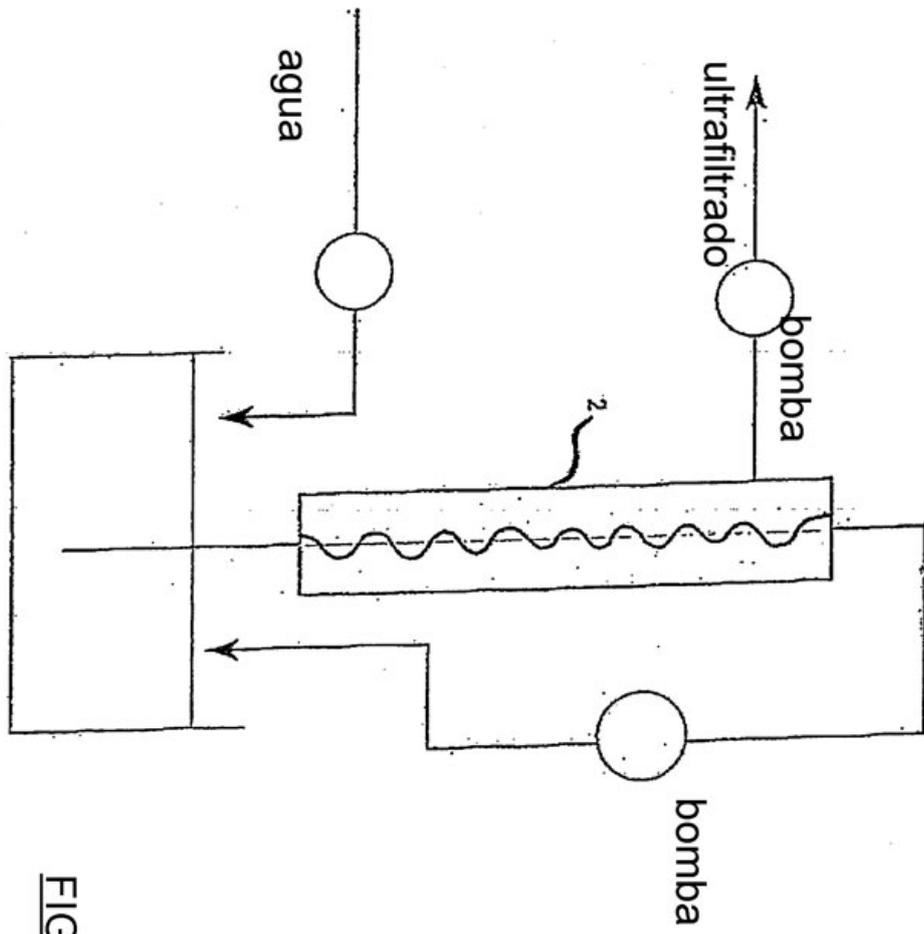


FIGURA 8

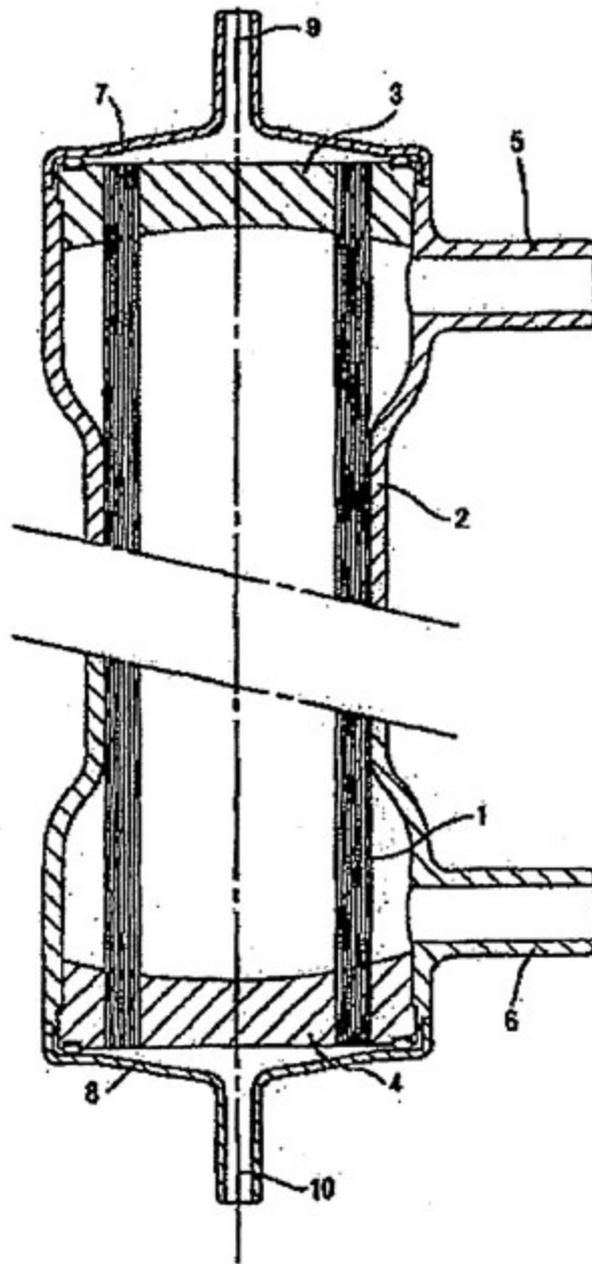


FIG. 9