

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 948**

51 Int. Cl.:

A61K 31/75 (2006.01)

A61K 31/79 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2009 PCT/US2009/059426**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10040086**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2009 E 09818588 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2352568**

54 Título: **Administración de un polímero adsorbente para el tratamiento de la inflamación sistémica**

30 Prioridad:

02.10.2008 US 102052 P

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

30.01.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION (100.0%)
200 Gardner Steel Conference Center
Pittsburgh, PA 15260, US**

72 Inventor/es:

**KELLUM, JOHN A. y
FINK, MITCHELL P.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 651 948 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

Administración de un polímero adsorbente para el tratamiento de la inflamación sistémica

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/102.052, presentada el 2 de octubre de 2008.

Campo de la invención

10 Las realizaciones de la presente invención se refieren a una composición que consiste esencialmente en tanto (a) copolímero de poliestireno divinilbenceno como (b) un polímero de polivinilpirrolidona como polímeros sorbentes, para uso en el tratamiento de la inflamación, incluido el tratamiento profiláctico de la inflamación, en el que la composición se administrará por vía enteral a un paciente. Más particularmente, las realizaciones de la presente invención subyacen a la adsorción intraluminal de mediadores de inflamación.

Antecedentes de la invención

15 Generalmente, todas las formas de choque (por ejemplo, hemorrágico, cardiogénico, séptico), lesión tisular (por ejemplo, cirugía, lesión a combatientes en el campo de batalla), enfermedad inflamatoria gastrointestinal local (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal) y/o isquemia conducen a activación de mediadores inflamatorios, factores de coagulación y estrés oxidativo. En particular, la activación de diversos elementos humorales (por ejemplo, factores del complemento, factores de coagulación) y celulares (neutrófilos, células endoteliales, macrófagos) da como resultado la expresión de numerosos mediadores (especies tóxicas de oxígeno, enzimas proteolíticas, moléculas de adherencia, citoquinas), que pueden producir inflamación generalizada y más daño
20 tisular, lo que en última instancia conduce a la falla orgánica múltiple. Además, la lesión de órganos tales como en el intestino puede provocar la pérdida de la función de barrera y la propagación/amplificación de la respuesta inflamatoria.

25 El documento WO 94/13697 A1 describe el tratamiento del choque séptico con un compuesto que es un conjugado de un péptido anfifílico biológicamente activo y una unidad estructural conjugada que puede ser un carbohidrato, una proteína, polivinilpirrolidona, un polialquilenglicol o poli (alcohol vinílico). Se indica que los péptidos biológicamente activos conjugados se administran mediante administración sistémica tal como administración intravenosa o intraperitoneal.

30 El documento WO 94/26921 A1 describe el empleo de biopolímeros modificados no tóxicos, que se unen a toxinas para el tratamiento de choque séptico. Los biopolímeros modificados estructuralmente se preparan mediante la reacción de polisacáridos que contienen enlaces alfa 1,4 o 1,6 con D-glucosa-1-fosfato.

35 Peng Z-Y et al., "Effects of hemoabsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats", Critical Care Medicine, 2008, Vol. 36(5): 1573-1577 and Tsuchida K. et al., "Blood Purification for Critical Illness: Cytokines Adsorption Therapy", Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2006, 19(1): 25-31 describen el uso de dispositivos de hemoabsorción con columnas que tienen perlas hechas de polímeros adsorbentes para la eliminación de citoquinas de la sangre de ratas y humanos con sepsis.

40 El documento WO 03/009885 A2 describe un sistema de hemofiltración para un mamífero que comprende un hemofiltro y un dispositivo adsorbente. El hemofiltro elimina el ultrafiltrado de una corriente sanguínea extraída del mamífero para crear una corriente sanguínea filtrada y una corriente ultrafiltrada. El dispositivo adsorbente está compuesto de uno o más materiales adsorbentes y se usa para adsorber mediadores inflamatorios de la corriente ultrafiltrada recibida del hemofiltro.

El documento US 2008/0138434 A1 también trata la eliminación de mediadores proinflamatorios de la sangre usando dispositivos de hemoabsorción con columnas que contienen partículas poliméricas que comprenden un núcleo hidrófobo tal como material de divinil benceno poroso reticulado, y un revestimiento hidrófilo biocompatible tal como material de polivinilpirrolidona.

45 En 2004, the Working Group on Trauma Research Program Summary Report (Hoyt DB, Holcomb J, Abraham E., Atkins J, Sopko G, Working Group on Trauma Research: Working Group on Trauma Research Program summary report: National Heart Lung Blood Institute (NHLBI), National Institute of General Medical Sciences (NIGMS), and National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) of the National Institutes of Health (NIH), and the Department of Defense (DOD), J Trauma 2004; 57: 410-5) concluyeron que la "capacidad de manipular la respuesta
50 inmune después de una lesión es esencial para mejorar la terapia postlesión". Sin embargo, la manipulación sistémica de la respuesta inmune puede ser arriesgada dada su importancia inherente en la lucha contra la infección. De este modo, es probable que un enfoque más específico sea potencialmente más seguro y más eficaz.

Las dianas potenciales incluyen el compartimento de plasma y la luz intestinal. Hay al menos cuatro formas en que los mediadores inflamatorios se pueden expresar en la luz intestinal. En primer lugar, los mediadores inflamatorios se pueden producir sistémicamente, ser absorbidos por el hígado y luego enviados a la luz intestinal a través de la bilis hepática. En segundo lugar, los mediadores inflamatorios se pueden producir por el hígado y luego ser enviados a la luz intestinal a través de la bilis hepática. En tercer lugar, las células epiteliales intestinales pueden producir mediadores inflamatorios localmente en la luz intestinal. Finalmente, los mediadores inflamatorios pueden ser generados por bacterias en el tracto gastrointestinal que reaccionan con los glóbulos blancos.

El compartimento de plasma es un objetivo atractivo, ya que la expresión local de mediadores inflamatorios en los tejidos puede ser protectora, mientras que la liberación sistémica por lo general no lo es. De forma similar, las toxinas inflamatorias en la luz intestinal lesionan las células y comprometen la función de barrera sin proporcionar una respuesta beneficiosa para el huésped. Ya sean producidos por el hígado o producidos en otro lugar y eliminados por el hígado, los mediadores inflamatorios, tales como las citoquinas, se envían al intestino delgado a través de la bilis, donde pueden causar lesiones locales y ser reabsorbidos por la circulación sistémica. Las ratas a las que se administró lipopolisacárido por vía intravenosa muestran una mejor supervivencia cuando hay un drenaje externo de la bilis que da como resultado cierta protección del tracto gastrointestinal.

Resumen

Se han realizado realizaciones de la presente invención a la vista de los problemas anteriores de la técnica relacionada. La presente invención proporciona una composición que consiste esencialmente en polímeros sorbentes que adsorben un mediador de inflamación, cuyos polímeros sorbentes incluyen tanto (a) copolímero de poliestireno divinilbenceno como (b) un polímero de polivinilpirrolidona, para uso en el tratamiento de inflamación, incluido el tratamiento profiláctico de la inflamación, en el que dicha composición se administrará por vía enteral a un paciente en una dosis terapéuticamente efectiva. Como se describe en este documento, un método para mejorar la inflamación sistémica comprende iniciar o exacerbar una resonancia inflamatoria en un paciente y administrar al paciente una dosis terapéuticamente eficaz de dicha composición, composición que consiste esencialmente en copolímero de poliestireno divinilbenceno y un polímero de polivinilpirrolidona como polímeros sorbentes.

Como se describe en este documento, un método para mitigar el inicio del shock comprende administrar al paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de los polímeros sorbentes antes mencionados, copolímero de poliestireno divinilbenceno y un polímero de polivinilpirrolidona.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se refieren a dicha composición que consiste esencialmente en copolímero de poliestireno divinilbenceno y un polímero de polivinilpirrolidona para uso como una preparación de sorbente enteral para eliminar mediadores inflamatorios, tales como citoquinas, de la luz intestinal. Las realizaciones preferidas de la composición que subyace a la presente invención se refieren a una preparación de perlas de copolímero de poliestireno divinilbenceno con un revestimiento de polímero de polivinilpirrolidona biocompatible.

Breve descripción de las figuras del dibujo

Las anteriores y otras características y ventajas de las realizaciones de la presente invención serán más evidentes describiendo realizaciones detalladas de la misma con referencia a los dibujos adjuntos.

La figura 1 muestra la eliminación de citoquinas in vitro. Datos mostrados: significa \pm SE para seis grupos de sangre de dos animales cada uno. Todos los puntos de tiempo fueron significativamente diferentes del tiempo 0, $p < 0.001$.

La figura 2 muestra inmunotransferencias para HMBG-1 en RAW 264.7. Células estimuladas con LPS en presencia o ausencia de polímero.

La figura 3 muestra la unión de ADN de NF- κ B en hígados de CYTOSORB frente a animales tratados de manera simulada a las 4 h. El gráfico representa los datos medios \pm SEM; $P < 0.05$. El panel derecho representa bandas representativas del ensayo de cambio de movilidad electroforética. $N = 12$ animales.

La figura 4 muestra el efecto del CYTOSORB enteral sobre la supervivencia en ratas sépticas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Una realización de la composición para uso según la presente invención proporciona el tratamiento de la inflamación sistémica. También, las realizaciones de la composición para uso según la presente invención se refieren a la mitigación de los efectos del choque y/o la adsorción intraluminal de mediadores de la inflamación.

Como se indicó anteriormente en este documento, la composición para uso según la presente invención consiste esencialmente en copolímero de poliestireno divinilbenceno y polímero de polivinilpirrolidona.

En el contexto de la presente invención, el paciente es por lo general un paciente humano. Sin embargo, el paciente puede alternativamente ser un paciente animal (tal como los animales domésticos (por ejemplo, ganado, caballos, ovejas, cabras, gatos, perros, etc.)), un animal utilizado en la investigación de laboratorio (tal como ratones, ratas y similares) o un animal de interés zoológico (por ejemplo, felinos grandes, ungulados, elefantes, etc.).

5 En una composición para uso según la presente invención, el copolímero de poliestireno divinilbenceno y polímero de polivinilpirrolidona puede estar en forma de perlas. Para los fines de esta descripción, el término "perla" se refiere a cualquier partícula tridimensional sólida. La forma de las perlas puede ser esférica, esferoidal, elipsoidal, ovoide, de varilla o prismática. Como se usa en este documento, el término "diámetro" en referencia a las perlas se refiere al diámetro promedio.

10 Las perlas pueden comprender copolímero de poliestireno divinilbenceno recubierto con polímero de polivinilpirrolidona. Las perlas también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, copolímero de poliestireno divinilbenceno y polímero de polivinilpirrolidona. Las perlas se pueden fabricar con poros en la superficie externa. Las moléculas pueden ingresar al interior de las perlas a través de dichos poros. Se cree que los mediadores inflamatorios se adsorben dentro de los poros a medida que las perlas adsorben los mediadores inflamatorios del

15 cuerpo de un paciente. En una realización, los poros tienen un tamaño de al menos 1 nm (10 Å), tal como al menos 2 nm (20 Å), al menos 3 nm (30 Å), al menos 4 nm (40 Å), al menos 5 nm (50 Å), al menos 6 nm (60 Å), al menos 7 nm (70 Å), al menos 8 nm (80 Å) o al menos 9 nm (90 Å) (o al menos aproximadamente dichos valores). Los poros pueden tener un tamaño de hasta 10 nm (100 Å), o tanto como 9 nm (90 Å), o tanto como 8 nm (80 Å), o tanto como 7 nm (70 Å), o tanto como 6 nm (60 Å), o tanto como 5 nm (50 Å), o tanto como 4 nm (40 Å), o tanto como 3 nm (30 Å), o tanto como 2 nm (20 Å) (o tanto como aproximadamente tales valores). En una realización, las perlas tienen un tamaño de poro desde 1 nm a 10 nm (10 Å a 100 Å); en otro, desde 2 nm a 5 nm (20 Å a 50 Å) (o aproximadamente tales valores). Las perlas se pueden fabricar para tener tamaños de poro específicos. De este modo, las perlas se pueden diseñar para acomodar y dirigir moléculas específicas de un tamaño particular para su eliminación. Para capturar múltiples mediadores inflamatorios, las perlas pueden tener una variedad o distribución de

25 tamaños de poro.

Las perlas pueden ser de cualquier tamaño apropiado y área superficial interna. Por ejemplo, las perlas pueden tener un diámetro de al menos 200 μm , tales como al menos 300 μm , tales como al menos 400 μm , tales como al menos 500 μm , tales como al menos 600 μm , tales como al menos 700 μm (o al menos aproximadamente tales valores). Las perlas pueden tener un diámetro de hasta 800 μm , tales como hasta 700 μm , tales como hasta 600 μm , tales como hasta 500 μm , tales como hasta 400 μm , tales como hasta 300 μm (o hasta aproximadamente tales valores). Un ejemplo no limitante de perlas varía desde aproximadamente 300 a aproximadamente 800 μm (micras) de diámetro. El área superficial interna de las perlas puede ser de al menos 700 m^2/gramo de perlas, tal como al menos 800 m^2/gramo de perlas, tal como al menos 900 m^2/gramo de perlas (o al menos aproximadamente tales valores). El área superficial interna de las perlas puede ser de hasta 1000 m^2/gramo de perlas, tal como hasta 900 m^2/gramo de perlas, tal como hasta 800 m^2/gramo de perlas (o hasta aproximadamente tales valores). Un ejemplo no limitante de perlas tiene un área superficial interna desde aproximadamente 700 m^2/gramo de perlas a aproximadamente 1000 m^2/gramo de perlas. En una realización, la composición para uso según la presente invención comprende perlas que tienen un área de superficie interna desde aproximadamente 850 m^2/gramo de perlas.

30

35

40 En otra realización, la composición para uso según la presente invención proporciona una mejora de la inflamación sistémica en un paciente. Una dosis terapéuticamente eficaz de la composición que consiste esencialmente en los polímeros sorbentes que adsorben mediadores de inflamación se administra a un paciente identificado que padece o está en riesgo de inflamación sistémica. Un modo preferido de administración de dicha composición es a través de un tubo de alimentación.

45 Los mediadores de la inflamación se pueden asociar, por ejemplo, a sepsis, shock (hemorrágico, cardiogénico, séptico), lesión tisular (por ejemplo, cirugía, lesión a combatientes en el campo de batalla), isquemia y reperfusión, quimioterapia citotóxica, quimioterapia que usa IL-2 u otras citoquinas, manipulación de la médula ósea, hipoperfusión mesentérica, lesión de la mucosa intestinal, enfermedad inflamatoria gastrointestinal local (por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino), inflamación pulmonar aguda, pancreatitis, malaria o artritis reumatoide y otras enfermedades vasculares del colágeno. De este modo, por ejemplo, las perlas pueden adsorber citoquinas. Los ejemplos no limitantes de mediadores inflamatorios que se pueden adsorber incluyen TNF, IL-6, IL-10, HMGB-1, IL-8, IL-18, MCP-1, IL-2, IL-1 β y S100B.

50

Las perlas se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral, en forma de una píldora (por ejemplo, cápsulas y comprimidos). Tales píldoras comprenden las perlas y, opcionalmente, excipientes farmacéuticamente aceptables

55 tales como aglutinantes, rellenos, soluciones reguladoras y similares. Tales excipientes son bien conocidos en la técnica, y los excipientes apropiados se pueden seleccionar por un experto en el arte sin una experimentación excesiva. En otra realización, la composición para uso según la presente invención se puede administrar en forma de una suspensión, gel, polvo u otra forma apropiada para administración oral.

La administración puede ser profiláctica (por ejemplo, precediendo el inicio de la inflamación), durante o después de la causa de la liberación de los mediadores inflamatorios.

5 La administración según las realizaciones de la presente invención puede ser cualquier administración apropiada que permita que los polímeros sorbentes se encuentren en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, la administración puede ser oral, rectal, a través de un tubo de alimentación o administración directa en el tracto gastrointestinal. Una forma preferida de administración es oral o a través de un tubo de alimentación, aunque se pueden usar otras vías de administración enteral. Una administración oral de realizaciones de la composición subyacente a la presente invención permite que los polímeros sorbentes pasen normalmente a través del tracto gastrointestinal de la mayoría de los individuos. Tal administración permite que los polímeros sorbentes adsorban por vía enteral los mediadores inflamatorios.

10 El copolímero de poliestireno divinilbenceno y el polímero de polivinilpirrolidona pueden estar en forma de perlas, como se describe en este documento. Tales perlas se pueden administrar por vía oral en forma de una píldora o una suspensión. La píldora puede incluir las perlas y otros ingredientes, como los rellenos. La suspensión puede incluir perlas y otros ingredientes, tales como un líquido portador. Se puede preparar una formulación de píldora o suspensión similar a una píldora o suspensión de carbón activado, sustituyendo las perlas subyacentes a las realizaciones de la presente invención por el carbón activado.

15 Una forma de perlas de copolímero de poliestireno divinilbenceno y polímero de polivinilpirrolidona es fabricada por RenalTech International LLC, que ahora opera como MedaSorb Technologies, Inc. (Princeton, NJ). MedaSorb fabrica perlas de copolímero de poliestireno divinilbenceno con un revestimiento de polímero de polivinilpirrolidona biocompatible con los nombres comerciales de CYTOSORB y BETASORB. Se prevé que tanto las perlas CYTOSORB como BETASORB caigan dentro del alcance de las realizaciones de la composición para uso según la presente invención. Las perlas CYTOSORB tienen un tamaño aproximado de 300-800 μm y tienen poros desde aproximadamente 2-5 nm (20-50 Å).

20 Las pruebas revelaron que las perlas de CYTOSORB eliminan varias moléculas relevantes para la inflamación en la sepsis, que incluyen: TNF, IL-6, IL-10, HMGB-1, IL-8, IL-18, MCP-1, IL-2, IL-1 β y S100B. Como se muestra en la figura 1, CYTOSORB muestra la eliminación de citoquinas in vitro. Los datos que se muestran en la figura 1 son la media \pm SE para seis grupos de sangre de dos animales cada uno. Todos los puntos de tiempo fueron significativamente diferentes del tiempo 0, $p < 0.0001$. Como se muestra en la figura 2, CYTOSORB elimina HMGB-1 en RAW 264.7 Células estimuladas con LPS en presencia o ausencia de polímero.

25 Los siguientes ejemplos explican realizaciones de la presente invención en más detalle. Sin embargo, estos ejemplos se dan con fines de ilustración y no de limitación.

30 En resumen, se ha probado un dispositivo de hemoadsorción que contiene polímero CYTOSORB para el tratamiento de la inflamación sistémica debido a sepsis, endotoxemia y muerte cerebral. CYTOSORB elimina con éxito los mediadores inflamatorios circulantes en un dispositivo de hemoadsorción, lo que reduce la unión del ADN en el hígado y mejora el tiempo de supervivencia en los animales.

Ejemplo 1 - Tratamiento con perlas de CYTOSORB y unión a ADN de NF- κ B (administración intravenosa no incluida en el alcance de las reivindicaciones adjuntas)

35 En un conjunto de experimentos, se estudiaron 12 animales después de la inyección de lipopolisacárido intravenoso (LPS), seis simulaciones y seis tratados con CYTOSORB usando un dispositivo de 10 g y un circuito venoso-arterial. Todos los animales se sacrificaron después de cuatro horas de perfusión para que se pudiera obtener tejido hepático para la determinación del enlace de ADN de NF- κ B. Los resultados, que se muestran en la figura 3, indican que la unión al ADN de NF- κ B fue significativamente menor para los animales tratados con CYTOSORB en comparación con los animales tratados de manera simulada ($p = 0.03$).

40 Ejemplo 2 - Tratamiento con perlas CYTOSORB y supervivencia a corto plazo (hemoperfusión no incluida en el alcance de las reivindicaciones adjuntas)

45 En un conjunto separado de experimentos, se aleatorizaron 40 animales aleatorizados para recibir ya sea hemoadsorción o tratamiento usando un circuito simulado durante cuatro horas comenzando inmediatamente después de una infusión letal de LPS. Tras la finalización de la perfusión a las cuatro horas, los animales recibieron solo reanimación con líquidos durante las siguientes 8 horas. Todos los animales fueron sacrificados a las 12 horas. Los animales tratados con CYTOSORB demostraron un aumento del 21% en el tiempo de supervivencia ($p > 0.01$). En el grupo de perfusión simulada, 19 de 20 animales murieron antes de las 12 horas, mientras que 7 de 20 ratas que recibieron hemoperfusión con CYTOSORB estaban vivas a las 12 horas, lo que representa una mejora general en la supervivencia (forma del 5% al 35%, $p = 0.02$). Los niveles circulantes de IL-6, TNF e IL-10 en plasma para los animales tratados con CYTOSORB también fueron significativamente menores y sus concentraciones se correlacionaron inversamente con el tiempo de supervivencia $p = 0.003$.

Ejemplo 3: CYTOSORB enteral mejora la supervivencia en ratas sépticas

Se llevaron a cabo experimentos preliminares en 22 ratas utilizando un modelo letal establecido de sepsis, ligadura cecal y punción (CLP). La supervivencia se midió con y sin terapia enteral con CYTOSORB. Los resultados se muestran en la figura 4. En comparación con los controles, los animales tratados con CYTOSORB tuvieron una supervivencia significativamente mejor (36% frente a 9%), $p = 0.03$. Es importante destacar que esta mejora significativa en la supervivencia se obtuvo utilizando solo la administración enteral de las perlas CYTOSORB. Presumiblemente, la presencia de estas perlas dentro de la luz del tracto gastrointestinal actuó como sumidero de mediadores perjudiciales liberados en el intestino a través de la bilis y/o secretados por enterocitos inmunoestimulados.

5 El uso de los términos "un" y "uno" y "el" y los referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se deben interpretar para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o claramente contradicho por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se deben interpretar como términos abiertos (esto es, que significa "que incluye, pero no se limita a"), a menos que se indique lo contrario. La recitación de intervalos de valores en este documento solo pretende servir como un método de taquigrafía para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en este documento, y cada valor separado se incorpore en la especificación como si se recitara en este documento individualmente. Todos los métodos descritos en este documento se pueden realizar en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación en el alcance de la invención a menos que se afirme lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación se debe interpretar como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

10
15
20
25 Las realizaciones preferidas de esta invención se describen en este documento, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden ser evidentes para los expertos en el arte tras leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la específicamente descrita en este documento. De acuerdo con esto, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes dentro del alcance del tema definido por las reivindicaciones adjuntas.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición que consiste esencialmente en polímeros sorbentes que adsorben un mediador de inflamación, cuyos polímeros sorbentes incluyen tanto (a) copolímero de poliestireno y divinilbenceno como (b) un polímero de polivinilpirrolidona,
- 5 para su uso en el tratamiento de la inflamación, que incluye el tratamiento profiláctico de la inflamación, en el que dicha composición se administrará por vía enteral a un paciente en una dosis terapéuticamente eficaz.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que un mediador de inflamación está asociado con sepsis, shock, cirugía, isquemia y reperfusión, quimioterapia citotóxica, quimioterapia usando IL-2 u otras citoquinas, manipulación de médula ósea, lesión tisular importante, hipoperfusión mesentérica, lesión de la mucosa intestinal,
- 10 enfermedad inflamatoria gastrointestinal local, inflamación pulmonar aguda, pancreatitis, malaria, artritis reumatoidea o enfermedades vasculares del colágeno.
3. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que dicha composición se debe administrar antes del comienzo de la inflamación.
4. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicha composición se debe
- 15 administrar por vía oral, rectal o mediante un tubo de alimentación.
5. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el sorbente está en forma de perlas.
6. La composición para su uso según la reivindicación 5, en la que las perlas comprenden copolímero de poliestireno y divinilbenceno recubierto con un polímero de polivinilpirrolidona.
- 20 7. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 5-6, en la que el diámetro de las perlas es de al menos aproximadamente 200 μm .
8. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 5-7, en la que las perlas tienen poros en la superficie de las perlas, teniendo dichos poros, opcionalmente, un diámetro de al menos aproximadamente 1 nm (10 Å).
- 25 9. La composición para uso según la reivindicación 8, en la que las perlas comprenden una distribución de tamaños de poro.
10. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 5-9, en la que las perlas tienen un área superficial interna de al menos aproximadamente 700 m^2 por gramo de perlas.
- 30 11. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que el sorbente adsorbe citoquinas.
12. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el sorbente adsorbe una o más moléculas del grupo que consiste en TNF, IL-6, IL-10, HMGB-1, IL-8, IL-18, MCP-1, IL-2, IL-1 β y S100B.
13. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la composición está en
- 35 forma de perlas, cuyas perlas deben administrarse por vía oral o rectal en forma de una píldora, píldora que comprende dichas perlas y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
14. La composición para su uso según la reivindicación 13, en la que la píldora es una cápsula.
15. La composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que la composición está en forma de perlas, cuyas perlas deben administrarse por vía oral en forma de una suspensión que comprende dichas perlas.
16. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la inflamación es sistémica.
- 40 17. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que la inflamación se asocia con lesión de la mucosa intestinal o enfermedad inflamatoria gastrointestinal local.

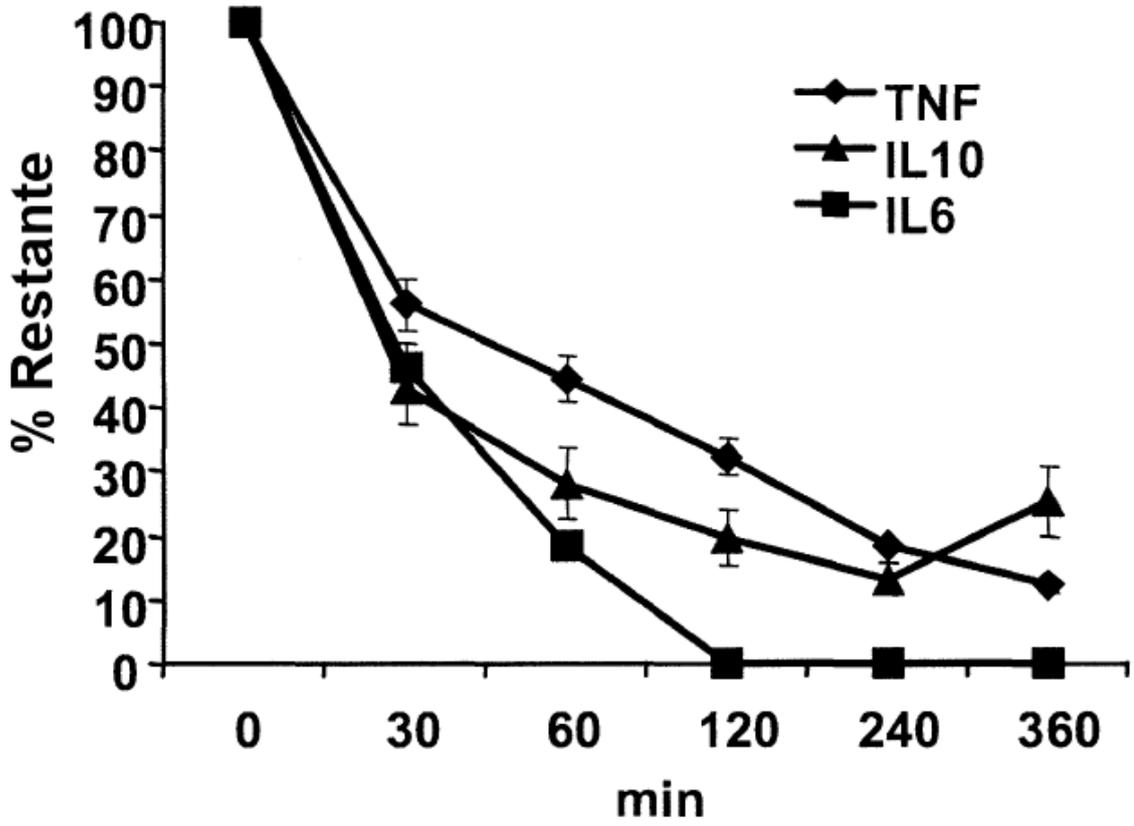


Figura 1

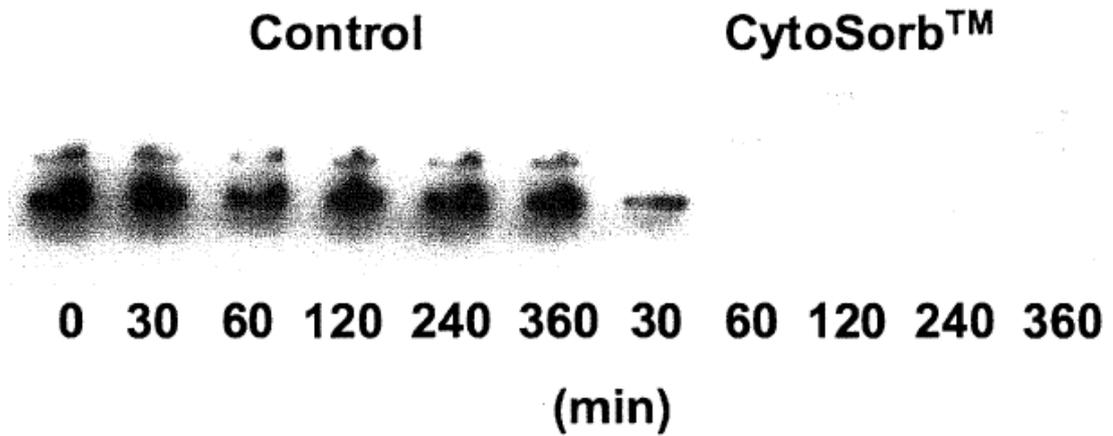


Figura 2

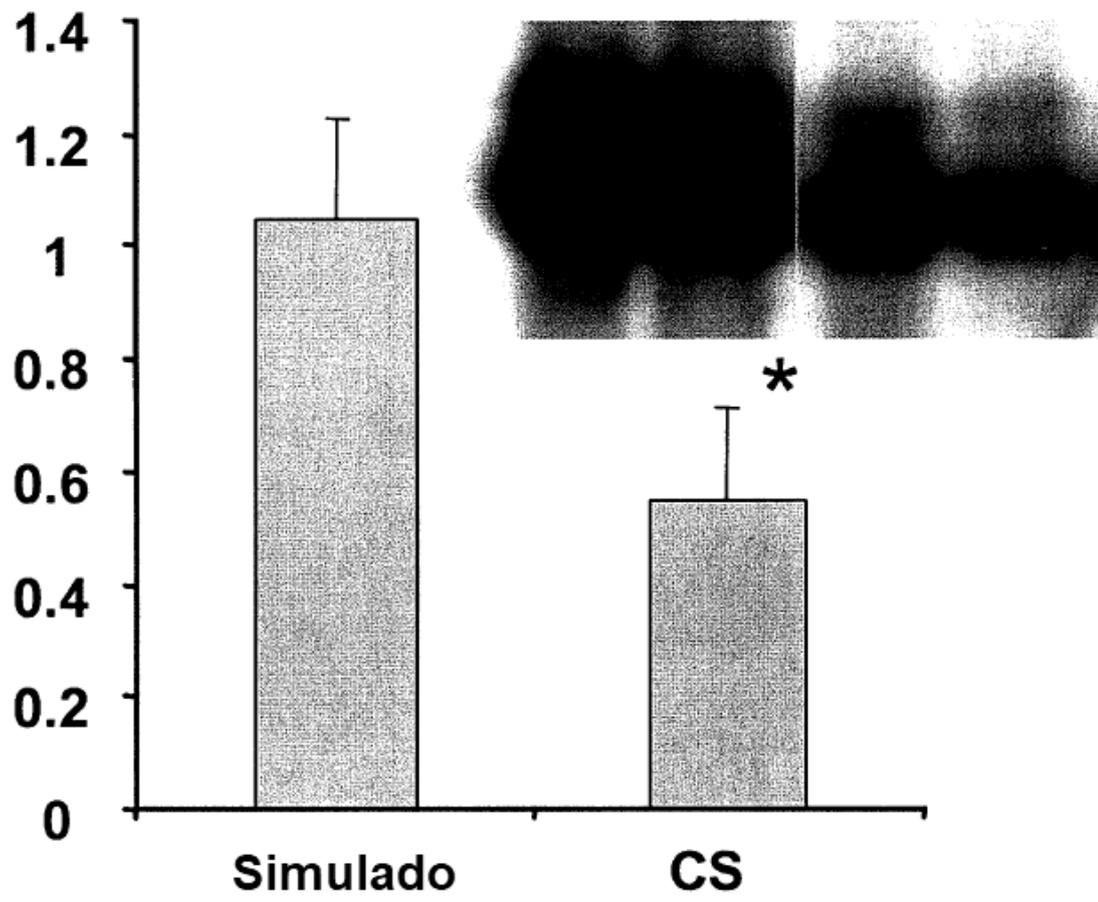


Figura 3

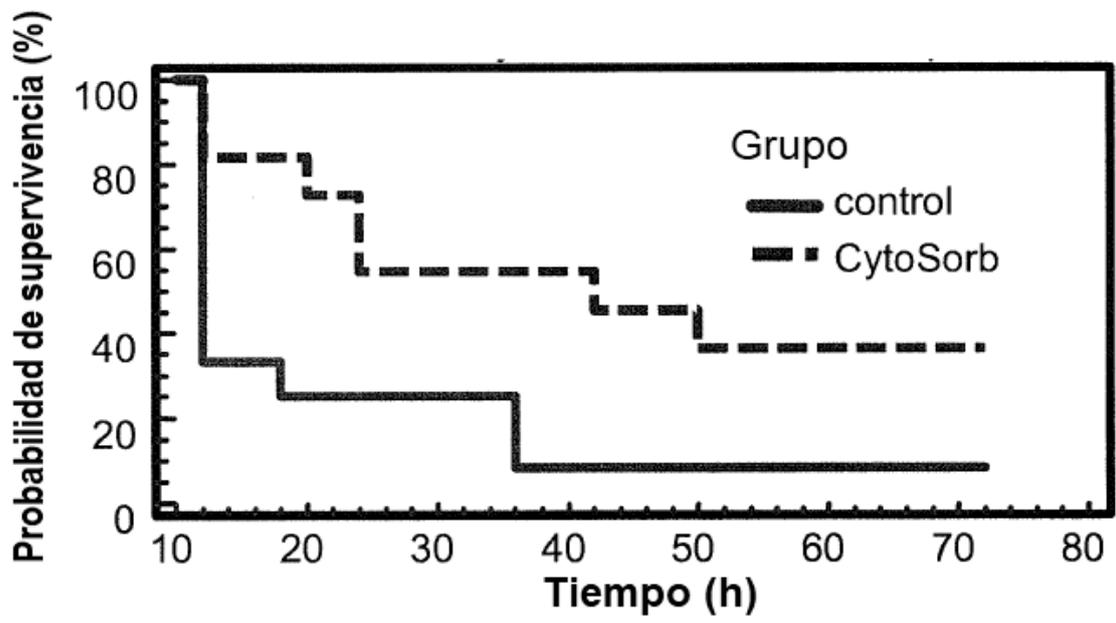


Figura 4