

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 545**

51 Int. Cl.:

A61K 31/74 (2006.01)

A61K 31/745 (2006.01)

A61K 31/75 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2011 PCT/US2011/030919**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11123767**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2011 E 11763501 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2552459**

54 Título: **Método de tratamiento de la inflamación**

30 Prioridad:

01.04.2010 US 319993 P

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

18.10.2018

73 Titular/es:

**CYTOSORBENTS CORPORATION (100.0%)
7 Deer Park Drive, Suite K
Monmouth Junction, NJ 08852, US**

72 Inventor/es:

**CHAN, PHILLIP, P.;
YOUNG, WEI-TAI;
CAPPONI, VINCENT, J.;
GOLOBISH, THOMAS, D.;
BARLETT, ROBERT, H. y
ALI, HUMAYRA B.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 686 545 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

Método de tratamiento de la inflamación

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica beneficios sobre la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 61/319.993 presentada el 1 de abril de 2010.

10 Campo de la técnica

La invención se refiere, entre otros, a sorbentes para tratar la inflamación sistémica, regional o local de un paciente que sufre o está en riesgo de tal inflamación.

15 Antecedentes

Se produce una respuesta inflamatoria en animales cuando las células o los tejidos han sido dañados por bacterias, traumatismos, toxinas, calor u otros agentes, que pueden denominarse colectivamente "agentes inflamatorios". La naturaleza y el carácter de una respuesta inflamatoria determinada están regulados por la interacción compleja de diversos estimulantes o mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios, que se sintetizan y son liberados por las células y los tejidos. Algunas especies conocidas de estimulantes o mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios incluyen citocinas, óxido nítrico, tromboxanos, leucotrienos, factor activador de plaquetas similar a fosfolípidos, prostaglandinas, quininas, factores del complemento, factores de coagulación, superantígenos, monocinas, quimiocinas, interferones, radicales libres, proteasas, metabolitos del ácido araquidónico, prostaciclina, beta endorfinas, factores depresores del miocardio, anandamida, 2-araquidonoilglicerol, tetrahidrobiopterina, fragmentos de células y sustancias químicas, incluyendo histamina, bradiquinina y serotonina. El descubrimiento de nuevas (es decir, previamente desconocidas) especies de estimulantes o mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios es un proceso continuo.

La naturaleza y la intensidad de las respuestas inflamatorias difieren, dependiendo del sitio que ha sido invadido, y del carácter del agente o agentes inflamatorios y la interacción de los estimulantes o mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios involucrados. La respuesta inflamatoria, cuando está regulada y localizada, es beneficiosa. Sin embargo, si no se regula y se generaliza, la respuesta inflamatoria puede causar lesiones significativas en los tejidos, e incluso la muerte.

Las citocinas son una clase de proteínas producidas predominantemente por macrófagos, monocitos, neutrófilos y linfocitos típicamente en respuesta a una infección viral, bacteriana, fúngica o parasitaria, así como en respuesta a la estimulación de linfocitos T durante una respuesta inmunitaria. Se sabe que las citocinas están sintetizadas por otros tipos de células, tales como células del estroma como fibroblastos, células endoteliales y células del músculo liso, así como células epiteliales, queratinocitos y hepatocitos. Las citocinas normalmente están presentes en concentraciones muy bajas en la sangre o los tejidos.

Las estructuras y actividades de las citocinas han sido objeto de muchos estudios. Se ha vuelto evidente que las citocinas poseen un amplio espectro de actividades inmunológicas y no inmunológicas. Las citocinas afectan a diversas funciones fisiológicas, tales como el crecimiento celular, la diferenciación, la homeostasis y la fisiología patológica. La técnica muestra que las citocinas tienen múltiples actividades biológicas e interactúan con más de un tipo de célula. También se sabe que las citocinas son capaces de estimular su propia síntesis, así como la producción de otras citocinas de diversos tipos de células. Este fenómeno se denomina "cascada de las citocinas". Las cascadas de citocinas a menudo se asocian con cambios sistémicos que surgen de la infección y la lesión tisular y, en este contexto, cumplen una infinidad de funciones biológicas. Por ejemplo, varias citocinas, clasificadas como interleucinas (IL), interferones (IF) y factor de necrosis tumoral (TNF), se producen durante las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Estas citocinas controlan beneficiosamente varios aspectos de estas respuestas. En esta situación, la cascada de citocinas participa en las respuestas de defensa del huésped normales, la regulación celular y la diferenciación celular.

En circunstancias de la cascada, la función de la producción de citocinas puede desordenarse. Este trastorno puede conducir a la presencia de concentraciones de citocinas más grandes de lo normal. Cuando la cascada de citocinas se vuelve desordenada, puede haber una extensión y amplificación rápidas de la respuesta del huésped localizada prevista de tal manera que solo uno o unos pocos estímulos iniciadores desencadenan la liberación y participación eventual de puntuaciones de mediadores del huésped. Aunque una serie de características de la respuesta del huésped ayudan a combatir la invasión, una respuesta endógena demasiado robusta o poco modulada puede acelerarse rápidamente para producir otras alteraciones profundas en la homeostasis del huésped a nivel celular, tisular y sistémico. Como resultado, la expresión de citocinas en una región del cuerpo en el que los tejidos u órganos están legítimamente sujetos a infección bacteriana o a un desafío de respuesta inmunitaria, pueden causar destrucción no deseada de tejido sano en cualquier parte del cuerpo cuando se desordenan. Las concentraciones

más grandes de lo normal de ciertas citocinas pueden causar enfermedades y otros efectos nocivos para la salud, algunos de los cuales pueden ser letales.

Una cascada desordenada de citocinas que conduce a una mayor presencia de las citocinas IL-1 y TNF puede, sola o en combinación, causar un estado en animales clínicamente idéntico al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), septicemia y variantes más graves de septicemia llamadas septicemia grave (septicemia con disfunción orgánica) y shock séptico (septicemia grave con hipotensión refractaria). Estas afecciones pueden surgir debido a los efectos individuales, combinados y concertados de un gran número de citocinas. La septicemia grave y el shock séptico afectan a más de 750.000 estadounidenses todos los años. La septicemia inducida por citocinas puede estar provocada por una infección por diversos microorganismos, que incluyen no solo bacterias, sino también virus, hongos y parásitos. La SIRS o septicemia también pueden iniciarse por la respuesta del huésped a la invasión en general, tal como por cáncer o como resultado de una cirugía mayor o traumatismo. El shock séptico es una complicación clínica mediada por citocinas potencialmente letal contra la cual no existe una estrategia terapéutica generalmente eficaz.

Uno de los ejemplos mejor estudiados del shock séptico inducido por citocinas es el caso de la infección por bacterias gramnegativas. Se cree que la aparición de endotoxinas bacterianas, tales como lipopolisacáridos (LPS), en el torrente sanguíneo del huésped conduce a la producción endógena de diversos factores del huésped que median directa e indirectamente en la toxicidad del LPS. Estos mediadores derivados del huésped incluyen muchas citocinas inflamatorias ahora bien reconocidas, así como también hormonas endocrinas, además de una serie de otros factores endógenos, tales como los leucotrienos y el factor activador de las plaquetas. Entre los factores de interacción que en conjunto comprenden la cascada de citocinas, se cree que la citocina TNF-alfa es la más importante identificada hasta la fecha. Durante la cascada de citocinas resultante, se cree que los mediadores que aparecen temprano en el huésped invadido desencadenan la liberación de factores que aparecen más tarde. Muchos de los mediadores de citocinas no solo ejercen funciones directas en los tejidos diana, sino también en otros tejidos locales y remotos, en los que se producen respuestas posteriores a otros mediadores producidos durante la cascada, y así sucesivamente. El resultado, si no se controla, puede ser una afección patológica multifacética, que se caracteriza principalmente por cambios hemodinámicos perjudiciales, disfunción de órganos y coagulopatía que conduce a un fallo multiorgánico y, a menudo, a la muerte.

Se han realizado varios intentos y todavía hay muchos otros en curso para bloquear los mediadores específicos de esta respuesta. Estos intentos, sin embargo, han sido relativamente infructuosos. La terapia dirigida a los mediadores individuales no puede atenuar eficazmente toda la respuesta. Además, es la duración y la intensidad de la inflamación lo que se correlaciona mejor con el resultado. En general, concentraciones más altas de citocinas y una mayor duración de la sobreexpresión de las citocinas proinflamatorias se asocian a una mayor mortalidad. La inflamación sistémica da como resultado una lesión del órgano que da como resultado la prolongación de la respuesta inflamatoria y, por lo tanto, un mayor daño orgánico.

Se pueden producir efectos fisiológicos tan profundos pero a menudo menos letales como resultado de la producción anómala de determinadas citocinas, sin la presencia de toxinas bacterianas exógenas. Como un ejemplo, se ha descubierto que la citocina TNF-alfa es una citocina antitumoral. Como resultado, se espera que el TNF-alfa sea útil como agente antitumoral. Sin embargo, se ha descubierto que el TNF-alfa es idéntico a la caquectina, que es un factor inductor de caquexia. La producción desordenada de TNF-alfa también se ha relacionado con, no solo la septicemia grave y el shock séptico, sino con la incidencia de artritis reumatoide, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la gravedad de la hepatitis viral, isquemia miocárdica y la inhibición de la contracción del miocardio. Además, recientemente se ha demostrado que el TNF está involucrado en la iniciación de la expresión del virus de inmunodeficiencia humana en células humanas portadoras del virus latente, que podría ser un factor contribuyente en la expresión del virus latente del SIDA en ciertos individuos. Además, también se ha observado una correlación entre el nivel de TNF en la sangre y la presión arterial. A medida que aumentan los niveles de TNF, la presión arterial disminuye, lo que puede provocar complicaciones graves, como insuficiencia renal. La hipotensión y, en casos graves, el colapso hemodinámico o shock pueden estar causados por citocinas tales como el TNF a través del daño endotelial, lo que lleva a la pérdida de líquido del espacio intravascular a los tejidos circundantes, así como a través del TNF y otras estimulaciones de citocinas de óxido nítrico sintasa inducible, que conduce a depresión miocárdica y vasodilatación periférica.

Se ha observado que el TNF-alfa estimula la producción de otros tipos de citocinas, tales como la IL-1, etc. Se sabe que la citocina IL-1 es un agente importante para la inducción y transmisión de la respuesta biológica sistémica contra la infección y la inflamación. La IL-1 induce las respuestas deseables habituales observadas en la inflamación en general, tales como fiebre, incremento de los leucocitos, activación de linfocitos e inducción de biosíntesis de la proteína de fase aguda en el hígado. Se sabe que esta citocina tiene una fuerte actividad antitumoral.

Cuando la IL-1 se produce en cantidades anormalmente mayores, el resultado puede contribuir a la gravedad de las enfermedades inflamatorias, crónicas, tales como artritis reumatoide. Por lo tanto, se cree que la activación anormal de diversas citocinas, tales como las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral (TNF), es responsable del daño

tisular y del dolor que se produce en diversas afecciones inflamatorias, tal como la artritis reumatoide. En la artritis reumatoide, los niveles de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 aumentan drásticamente y pueden detectarse en el líquido sinovial. La cascada de citocinas inducida por la expresión de estas citocinas produce un metabolismo de lipoproteínas deprimido así como la destrucción de hueso y cartílago.

5 Como otro ejemplo, la citocina IL-6 desempeña un papel importante en la producción de anticuerpos en los linfocitos B. La citocina IL-6 también es un factor importante en los sistemas corporales, por ejemplo el sistema hematopoyético, el sistema nervioso y el hígado, así como en el sistema inmunológico. Por ejemplo, la IL-6 es eficaz para inducir la proliferación y diferenciación de linfocitos T, inducir la producción de proteína de fase aguda al actuar sobre las células hepáticas y estimular el crecimiento de células en la médula ósea.

15 Se ha observado una correlación entre la secreción anormal de IL-6 y diversos estados de enfermedad (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, tales como hipergammaglobulinemia, reumatismo articular crónico y lupus eritematoso sistémico; el estado anormal de los linfocitos B policlonales, así como en el desarrollo del estado anormal de los linfocitos B monoclonales, tales como las células de mieloma; enfermedad de Castleman acompañada de tumor de los ganglios linfáticos, cuya causa se desconoce; nefritis glomerular primaria; y el crecimiento de células mesangiales).

20 Como otro ejemplo más, en las infecciones bacterianas, las citocinas tales como la IL-8 actúan como una señal que atrae a los glóbulos blancos, tales como los neutrófilos, a la región de expresión de citocinas. En general, la liberación de enzimas y aniones superóxido por neutrófilos es esencial para destruir las bacterias infecciosas. Sin embargo, si la expresión de citocinas hace que los neutrófilos invadan, por ejemplo, los pulmones, la liberación de enzimas neutrófilas y el anión superóxido pueden provocar el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), que puede ser letal.

25 A pesar de sus diversas e innumerables funciones, la mayoría de las citocinas comparten una característica común. Aunque la mayoría de las citocinas se encuentran en el intervalo de tamaño y peso molecular de 8 a 80 kilodalton, la mayoría de las citocinas se encuentran dentro de un intervalo estrecho y un intervalo de peso molecular de 8 a 51 kilodalton. Esta característica de tamaño es extremadamente importante para la eliminación de citocinas de la sangre.

30 En estados de enfermedad en los que el riñón ha fallado, lo que a menudo es el caso en el shock séptico, las membranas de hemodiálisis o hemofiltración se usan como sustitutos de la membrana glomerular del riñón. Sin embargo, las membranas artificiales tienen una capacidad muy limitada para eliminar las citocinas de la sangre debido a su porosidad inadecuada. De hecho, el mecanismo predominante por el cual estas membranas eliminan las citocinas en la práctica clínica no es la filtración, sino la adsorción superficial inespecífica (J. Am Soc Nephrol, 1999, abril; 10 (4): 846—53, Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients, De Vriese A S, Colardyn F A, Philippe J, Vanholder R C, De Sutter J H, Lameire N H). Normalmente, estas membranas tienen de 0,5 a 2 metros cuadrados de área de superficie disponible para la adsorción que se satura en los primeros 30 a 90 minutos de tratamiento (Biomaterials September 1999; 20(17):1621—34, Adsorption of low molecular weight proteins to hemodialysis membranes: experimental results and simulations, Valette P, Thomas M, Dejardin P). Un dispositivo externo mejorado que se enseña en la técnica usa determinados polímeros sorbentes que interaccionan externamente con la sangre para reducir los niveles de citocinas u otras especies de estimulantes o mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios en sangre o fluidos fisiológicos con especificidad significativa. Véanse las patentes de Estados Unidos números 7.556.768; 6.416.487; y 5.904.663. Si bien tales métodos son ventajosos para tratar determinadas afecciones inflamatorias, existe la necesidad en la técnica de un método más simple que no requiera el uso de un dispositivo de eliminación externo. El documento WO 94/26921 desvela un sorbente para un mediador inflamatorio, en el que el sorbente es un polisacárido.

50 Sumario

En algunos aspectos, la invención se refiere a un sorbente para un mediador inflamatorio para su uso en un método para tratar la inflamación sistémica, regional o local de un paciente que padece o está en riesgo de inflamación que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del sorbente en el paciente, en el que dicho sorbente es como se define en la reivindicación 1. En algunos métodos, el mediador inflamatorio es uno o más de enzimas, citocinas, prostaglandinas, eicosanoides, leucotrienos, quininas, complemento, factores de coagulación, toxinas, endotoxinas, enterotoxinas, lipopolisacáridos, sustancias que inducen apoptosis de células, sustancias cáusticas, sales biliares, ácidos grasos, fosfolípidos, subproductos oxidados, especies de oxígeno reactivo, radicales de oxígeno, tensioactivos, iones, sustancias irritantes, fragmentos de células, interferón y anticuerpos inmunomoduladores, productos biológicos o fármacos.

Ciertos mediadores inflamatorios están presentes en el fluido fisiológico o en un fluido portador en el paciente. Los fluidos fisiológicos incluyen secreciones nasofaríngeas, orales, esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas, pleurales, pericárdicas, peritoneales, intestinales, prostáticas, seminales, vaginales, lágrimas, saliva, moco, bilis,

sangre, linfa, plasma, suero, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, orina y fluido intersticial, intracelular y extracelular.

5 En algunos métodos preferidos, la dosis de sorbente se administra por vía oral, a través de un tubo de alimentación, peritoneal o rectal.

10 El mediador inflamatorio puede asociarse con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o septicemia, tal como por infección viral, bacteriana, fúngica o parasitaria, enfermedad autoinmune, cirugía, quimioterapia citotóxica, manipulación de la médula ósea, lesión o traumatismo tisular importante, hipoperfusión mesentérica, lesión de la mucosa intestinal, paludismo, enfermedad inflamatoria gastrointestinal, infección entérica, gripe, inflamación pulmonar aguda, tal como síndrome de dificultad respiratoria aguda o lesión pulmonar aguda, embolia pulmonar, pancreatitis, enfermedades vasculares autoinmunes y del colágeno, enfermedades relacionadas con transfusiones, quemaduras, lesión pulmonar por humo o inhalación, enfermedad de injerto contra huésped, isquemia o infarto, lesión por reperfusión, hemorragia, anafilaxia, sobredosis de drogas, lesión por radiación o daño químico.

15 En algunas realizaciones, el mediador inflamatorio es el resultado de una enfermedad causada por agentes patógenos, toxinas o agentes de guerra biológica, tales como fiebres hemorrágicas virales, síndrome cardiopulmonar por hantavirus (hantavirus), toxina del cólera, toxina botulínica, toxina de la ricina, fiebre Q (*Coxiella burnetii*), tífus (*Rickettsia prowazekii*) o Psittacosis (*Chlamydia psittaci*).

20 De acuerdo con la invención, el sorbente es un polímero biocompatible.

Algunos polímeros se pueden suministrar como una suspensión espesa o suspensión o polvo seco u otras partículas secas que pueden humedecerse. En algunos métodos, el sorbente se suministra como una suspensión espesa o suspensión envasada en envases de una sola dosis o de múltiples dosis para administración oral. En otros métodos,

25 el sorbente se suministra como una suspensión espesa o suspensión envasada en envases de una sola dosis o múltiples dosis para la administración mediante enema o tubo de alimentación o cualquier combinación en el mismo.

El polímero también se puede suministrar como un polvo seco u otras partículas secas capaces de ser humedecidas externa o internamente en el canal alimentario, incluso en el entorno gástrico o entérico, con o sin la adición de agentes humectantes, tales como alcohol etílico o isopropílico. En otras realizaciones, el polímero se suministra en forma de comprimido, polvo seco, otras partículas secas, cápsulas o supositorios envasados en botellas o envases de tipo blíster para su administración.

30

35 En algunos métodos, los materiales poliméricos no son metabolizables por seres humanos y animales.

Algunos polímeros comprenden partículas que tienen un diámetro en el intervalo de 0,1 micrómetros a 2 centímetros. Ciertos polímeros están en forma de polvo, perlas u otras partículas regulares o de forma irregular. La estructura del poro de algunos polímeros es tal que el volumen de poro total del tamaño de poro en el intervalo de 50 Å a 3.000 Å es mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g de polímero seco. En algunas realizaciones, el polímero tiene una estructura del poro tal que el volumen total de poro del tamaño del poro en el intervalo de 50 Å a 3.000 Å es mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g de polímero seco; en el que la relación del volumen de poro entre 50 Å y 3.000 Å (diámetro de poro) y el volumen de poro entre 500 Å y 3.000 Å (diámetro de poro) del polímero es menor que 200:1; y la relación del volumen de poro entre 50 Å y 3.000 Å (diámetro de poro) y el volumen de poro entre 1.000 Å y 3.000 Å (diámetro de poro) del polímero es mayor que 20:

40

45

En algunas realizaciones, el polímero es un polímero recubierto que comprende al menos un agente de reticulación y al menos un agente dispersante. Los agentes dispersantes pueden seleccionarse de entre hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli (metacrilato de hidroxietilo), poli(acrilato de hidroxietilo), poli (metacrilato de hidroxipropilo), poli(acrilato de hidroxipropilo), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), poli(acrilato de dimetilaminoetilo), poli(metacrilato de dietilaminoetilo), poli(acrilato de dietilaminoetilo), poli (alcohol vinílico), poli(N-vinilpirrolidina), sales de poli (ácido metacrílico) y sales de poli(ácido acrílico) y mezclas de los mismos; el agente de reticulación seleccionado entre un grupo que consiste en divinilbenceno, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilatos de pentaeritritol, trimetacrilatos de pentaeritritol, tetrametacrilatos de pentaeritritol, diacrilatos de pentaeritritol, triacrilatos de pentaeritritol, tetraacrilatos de pentaeritritol, dimetacrilatos de dipentaeritritol, trimetacrilatos de dipentaeritritol, tetrametacrilatos de dipentaeritritol, diacrilatos de dipentaeritritol, triacrilatos de dipentaeritritol, tetraacrilatos de dipentaeritritol, divinilformamida y mezclas de los mismos; y el polímero se desarrolla simultáneamente con la formación del recubrimiento, en el que el agente dispersante se une químicamente a la superficie del polímero.

50

55

60

Algunos polímeros preferidos comprenden residuos de uno o más monómeros seleccionados entre divinilbenceno y etilvinilbenzeno, estireno, etilestireno.

Algunos polímeros pueden modificarse con un anticuerpo o ligando. Tal polímero puede ser poroso o sólido

65

Ciertos polímeros preferidos son copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado. En algunas realizaciones, el copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es un copolímero de estireno-divinilbenceno-etilestireno macroporoso o mesoporoso sometido a una clorometilación parcial a un contenido de cloro de hasta un 7 % del peso molecular. En ciertas realizaciones, el copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulados mediante una clorometilación extensa y una posterior posreticulación mediante tratamiento con un catalizador de Friedel-Crafts en un estado hinchado. En otras realizaciones, el copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulados mediante una reticulación posterior adicional extensa en un estado hinchado con agentes de reticulación bifuncionales seleccionados del grupo que comprende monoclorodimetiléter y dicloruro de p-xilileno.

En otro aspecto de la invención, el polímero es un polímero hidrofílico que se humedece por sí mismo que puede administrarse en forma de polvo seco o partículas secas que contienen grupos funcionales hidrófilos tales como cloro, aminas, grupos hidroxilo, sulfonato y carboxilo.

Cierto polímero puede pirolizarse.

La invención también se refiere a un sorbente que absorbe/adsorbe un mediador inflamatorio en un paciente para su uso en un método para prevenir la inhibición de la proliferación, actividad, crecimiento o regeneración celular normal, que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz del sorbente a un paciente que absorbe/adsorbe un mediador inflamatorio. en el paciente, en el que dicho sorbente es como se define en la reivindicación 1. En algunas realizaciones, la inhibición afecta a células de cartílago y a cartílago. En ciertas realizaciones, la administración se lleva a cabo colocando temporalmente el sorbente en la articulación o el espacio articular.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra una comparación de la eliminación de la toxina botulínica A por un polímero poroso en comparación con un polímero no poroso, y el control del vehículo.

La **Figura 2** presenta un gráfico de la concentración de proteína C reactiva (CRP) en el tiempo en animales con infección inducida por punción y ligadura cecal y septicemia que reciben una dosis oral de una suspensión espesa al 25 % de perlas porosas en agua en comparación con agua de control solamente.

La **Figura 3** muestra el porcentaje de animales con infección inducida por punción y ligadura cecal y septicemia que viven frente al tiempo después de la administración oral de polímero poroso.

La **Figura 4** presenta una puntuación clínica media de comparación para el control frente al tratamiento para el modelo de colitis TNBS.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

En algunos aspectos, la invención se refiere a un sorbente para un mediador inflamatorio para su uso en un método para tratar la inflamación sistémica, regional o local de un paciente que padece o está en riesgo de inflamación administrando una dosis terapéuticamente eficaz del sorbente que absorbe/adsorbe un mediador inflamatorio en el paciente, en el que el sorbente es como se define en la reivindicación 1. Un mediador inflamatorio como los inventores han definido es cualquier sustancia que puede provocar directa o indirectamente irritación, inflamación, lesión o muerte de células, tejidos u órganos locales o remotos. Los mediadores inflamatorios incluyen, pero no se limitan a los mismos, enzimas, citocinas, prostaglandinas, eicosanoides, leucotrienos, quininas, complemento, factores de coagulación, toxinas, endotoxinas, enterotoxinas, lipopolisacáridos, sustancias que inducen la apoptosis de células que incluyen proteínas como el ligando Fas, fragmentos celulares, sustancias cáusticas tales como secreciones ácidas o básicas, sales biliares, ácidos grasos, fosfolípidos, subproductos oxidados, especies de oxígeno reactivo, radicales de oxígeno, tensioactivos, iones y productos químicos irritantes. Los mediadores inflamatorios también incluyen agentes administrados exógenamente, tales como interferón y anticuerpos inmunomoduladores, sustancias biológicas o fármacos. La acción indirecta podría incluir, por ejemplo, iniciar una cadena de eventos que conduzca a una activación de la respuesta inmunitaria proinflamatoria.

En algunas realizaciones de la invención, el sorbente se usa para sorber un mediador inflamatorio presente en un fluido fisiológico o un fluido transportador en el paciente. Los líquidos fisiológicos son líquidos que se originan en el cuerpo y pueden incluir, pero sin limitaciones a los mismos, secreciones nasofaríngeas, orales, esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas, pleurales, pericárdicas, peritoneales, intestinales, prostáticas, seminales, vaginales, así como lágrimas, saliva, moco, bilis, sangre, linfa, plasma, suero, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, orina y líquido intersticial, intracelular y extracelular, tal como el fluido exudado en quemaduras o heridas. Los fluidos transportadores son líquidos administrados exógenamente que incluyen, pero no se limitan a los mismos, líquidos administrados por vía oral, a través de una sonda de alimentación, por vía peritoneal o por vía rectal, tal como un enema o lavado colónico.

Las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones inflamatorias. Por ejemplo, los métodos pueden usarse en afecciones en las que el mediador inflamatorio se asocia

con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o septicemia, causada por situaciones tales como infecciones virales, bacterianas, fúngicas o parasitarias, enfermedad autoinmune, cirugía, quimioterapia citotóxica, manipulación de la médula ósea, lesión o traumatismo tisular importante, hipoperfusión mesentérica, lesión de la mucosa intestinal, paludismo, enfermedad inflamatoria gastrointestinal, infección entérica, gripe, inflamación pulmonar aguda, tal como síndrome de dificultad respiratoria aguda o lesión pulmonar aguda, embolia pulmonar, pancreatitis, enfermedades vasculares autoinmunes y del colágeno, enfermedades relacionadas con transfusiones, quemaduras, lesión pulmonar por humo e inhalación, enfermedad de injerto contra huésped, isquemia o infarto, lesión por reperfusión, hemorragia, anafilaxia, sobredosis de drogas, lesión por radiación y daño químico. Los métodos también son útiles para tratar afecciones en las que una enfermedad es causada específicamente por potenciales agentes patógenos, toxinas o agentes de guerra biológica, incluyendo, aunque sin limitaciones a los mismos, ántrax (*Bacillus anthracis*), gripe, viruela, SARS, coronavirus, peste bubónica (*Yersinia pestis*), virus de fiebre hemorrágica (filovirus como el Ébola y el Marburg, y arnavirus como el virus Lassa), tularemia (*Francisella tularensis*), síndrome cardiopulmonar por hantavirus (hantavirus), toxina del cólera, toxina botulínica, toxina de la ricina, fiebre Q (*Coxiella burnetii*), tífus (*Rickettsia prowazekii*) y psitacosis (*Chlamydia psittaci*).

Además del tratamiento de enfermedades u otras afecciones o lesiones inflamatorias, las composiciones desveladas en el presente documento también pueden ser útiles profilácticamente para la prevención de tales afecciones.

Los mediadores inflamatorios pueden inhibir la proliferación, actividad, crecimiento o regeneración celular normal. El cartílago es uno de esos ejemplos. Generalmente, se cree que las citocinas y los mediadores inflamatorios y metaloproteinasas (enzimas) son en parte responsables de la muerte del cartílago en las articulaciones (artritis reumatoide, artrosis, etc.) Algunas personas creen que su presencia en el líquido sinovial impide que el cartílago y las células de cartílago se regeneren y vuelvan a crecer. Administrando estos polímeros para introducir el sorbente (temporalmente, en una realización preferida) en el espacio articular o la articulación (en una forma contenida o no contenida) para absorber/adsorber estos mediadores, se puede permitir que las células de cartílago y el cartílago vuelvan a crecer *in situ*.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la administración es tópica. Dichos métodos incluyen administración oftálmica, administración en la piel o heridas, administración directa en una cavidad corporal o articulación, y administración en membranas mucosas, tales como administración nasal, oral, vaginal y rectal u otra administración en el canal alimentario. En algunas realizaciones, tales métodos incluyen administración local o sistémica a través de una ruta oral o parenteral. En algunas realizaciones, el tratamiento es extracorpóreo. La administración extracorpórea incluiría la eliminación de mediadores inflamatorios de la sangre o fluidos fisiológicos haciendo circular los fluidos a través de un dispositivo que contiene sorbente y devolviéndolo al cuerpo. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal (incluida la administración intratecal o intraventricular).

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a las mismas, ungüentos, lociones, cremas, parches transdérmicos, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. La utilización de vehículos farmacéuticos convencionales, en las formulaciones se pueden usar bases oleosas, agentes acuosos, polvos, espesantes y similares.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, suspensiones espesas, suspensiones y similares.

Los potenciadores de la penetración también pueden usarse en las presentes composiciones farmacéuticas. Dichos potenciadores incluyen tensioactivos, ácidos grasos, sales biliares, agentes quelantes y no tensioactivos no quelantes y generalmente se conocen en la técnica.

En algunas realizaciones preferidas, la administración de polímero sorbente es oral, o rectal, o mediante una sonda de alimentación o cualquier combinación en el mismo.

Los polímeros de la presente invención se pueden administrar a un paciente una vez o en dosis múltiples.

Los polímeros útiles en la invención se pueden suministrar como una suspensión espesa, suspensión o reconstituirse desde el estado seco en una suspensión espesa o suspensión. En algunas realizaciones, el polímero puede suministrarse como una suspensión espesa o suspensión envasada en una dosis única o en frascos multidosis para administración oral. En otras realizaciones, el polímero puede suministrarse como una suspensión espesa o suspensión envasada en frascos para una sola dosis o de múltiples dosis para la administración mediante enema o sonda de alimentación o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, el polímero se suministra como un polvo seco capaz de humedecerse externamente o en el canal alimentario con o sin la adición de agentes humectantes tales como alcohol etílico.

El polímero puede suministrarse en forma de comprimido, cápsula o supositorio envasados en botellas o en envases de tipo blíster para su administración. Dependiendo del uso, el polímero puede ser estéril o no estéril. El polímero puede esterilizarse por métodos estándar. Tales métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 En algunas realizaciones, los materiales poliméricos usados como sorbente son sustancialmente no metabolizables por seres humanos y animales. Ciertos polímeros pueden ser partículas irregulares o de forma regular, tales como polvos, perlas u otras formas con un diámetro en el intervalo de 0,1 micrómetros a 2 centímetros

10 Los polímeros usados en la presente invención tienen, preferentemente, recubrimientos superficiales exteriores biocompatibles y hemocompatibles, pero no son absolutamente necesarios, especialmente en ciertas circunstancias, tales como la administración oral o rectal. Algunos de estos recubrimientos se unen covalentemente a la partícula de polímero (perlas, por ejemplo) mediante injerto de radicales libres. El injerto de radicales libres puede producirse, por ejemplo, durante la transformación de las gotas de monómero en perlas de polímero. El agente dispersante de recubrimiento y estabilización de las gotas de monómero se une covalentemente a la superficie de la gota a medida que los monómeros dentro de las gotas se polimerizan y se convierten en polímero. Los recubrimientos de la superficie exterior biocompatibles y hemocompatibles pueden injertarse covalentemente en las perlas de polímero preformadas si el dispersante utilizado en la polimerización en suspensión no es uno que imparta biocompatibilidad o hemocompatibilidad. El injerto de recubrimientos biocompatibles y hemocompatibles sobre las perlas de polímero preformadas se lleva a cabo activando iniciadores de radicales libres en presencia de monómeros u oligómeros de bajo peso molecular de los polímeros que imparten biocompatibilidad o hemocompatibilidad al recubrimiento de la superficie.

25 Por "biocompatible", se entiende que el polímero es capaz de entrar en contacto con tejidos u organismos vivos sin causar daños durante el tiempo en que el polímero está en contacto con el tejido u organismo. En algunas realizaciones, se pretende que el polímero sea tolerado por el intestino y el canal alimentario del organismo. Los polímeros de la presente invención son, preferentemente, no tóxicos.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un polímero poroso para absorber/adsorber moléculas proteicas de tamaño pequeño a mediano y excluyendo la sorción de proteínas sanguíneas grandes, comprendiendo el polímero una pluralidad de poros. Los poros absorben/adsorben moléculas proteicas de tamaño pequeño a mediano igual o menor que 50.000 Dalton.

35 En algunas realizaciones, el polímero tiene una estructura de poro preferente tal que el volumen total de poro del tamaño del poro en el intervalo de 50 Å a 3.000 Å es mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g de polímero seco; en el que la relación del volumen de poro entre 50 Å y 3.000 Å (diámetro de poro) y el volumen de poro entre 500 Å y 3.000 Å (diámetro de poro) del polímero es menor que 200:1; y la relación del volumen de poro entre 50 Å y 3.000 Å de diámetro y el volumen de poro entre 1.000 Å y 3.000 Å de diámetro del polímero es mayor que 20:1. Dichas proporciones pueden especificarse, de forma alternativa, en términos del área de superficie de poro (tal como la relación entre el área de superficie de poro entre 50Å a 3.000Å y el área de superficie de poro entre 500Å y 3.000Å del polímero); y, por lo tanto, es una forma alternativa de especificar la misma estructura de poro.

45 Algunos polímeros preferidos son polímeros recubiertos que comprenden al menos un agente reticulante y al menos un agente dispersante. Los agentes dispersantes adecuados incluyen hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(acrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo), poli(acrilato de hidroxipropilo), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), poli(acrilato de dimetilaminoetilo), poli(metacrilato de dietilaminoetilo), poli(acrilato de dietilaminoetilo), poli(alcohol vinílico), poli(N-vinilpirrolidinona), sales de poli(ácido metacrílico) y sales de poli(ácido acrílico) y mezclas de los mismos.

50 Entre los agentes de reticulación adecuados se incluyen divinilbenceno, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilatos de pentaeritritol, trimetacrilatos de metilolpropano, tetrametacrilatos de metilolpropano, diacrilatos de pentaeritritol, triacrilatos de pentaeritritol, tetraacrilatos de pentaeritritol, dimetacrilatos de dipentaeritritol, trimetacrilatos de dipentaeritritol, tetrametacrilatos de dipentaeritritol, diacrilatos de dipentaeritritol, triacrilatos de dipentaeritritol, tetraacrilatos de dipentaeritritol, divinilformamida y mezclas de los mismos. Preferentemente, el polímero se desarrolla simultáneamente con la formación del recubrimiento, de manera que el agente dispersante se une químicamente a la superficie del polímero.

60 Los polímeros preferidos incluyen los derivados de uno o más monómeros seleccionados entre divinilbenceno y etilvinilbenzeno, estireno, etilestireno.

65 Ciertos polímeros preferidos son copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado. Algunos de estos polímeros son un copolímero de estireno-divinilbenceno-etilestireno macroporoso o mesoporoso sometido a una clorometilación parcial a un contenido de cloro de hasta 7 % de peso molecular. Otros de estos polímeros son un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulados mediante una clorometilación extensa y una posterior posreticulación mediante tratamiento con un catalizador de Friedel-Crafts en un estado hinchado. Aún otros de estos polímeros son un poliestireno hiperreticulado producido a partir de

copolímeros de estireno reticulados mediante una reticulación posterior adicional extensa en un estado hinchado con agentes de reticulación bifuncionales seleccionados del grupo que comprende monoclorodimetiléter y dicloruro de p-xilileno.

- 5 Algunos polímeros útiles en la práctica de la invención son polímeros hidrofílicos autohumectantes que se pueden administrar como polvo seco que contiene grupos funcionales hidrófilos, tales como, aminas y grupos hidroxilo, sulfonato y carboxilo.

10 Ciertos polímeros útiles en la invención son polímeros macroporosos preparados a partir de monómeros polimerizables de estireno, divinilbenceno, etilvinilbenceno, tales como los enumerados a continuación por el fabricante (polímeros que no están definidos en las reivindicaciones 1 y 22, tales como polímeros preparados únicamente a partir de monómeros de acrilato y metacrilato, no forman parte de la invención). Rohm and Haas Company, (ahora parte de Dow Chemical Company): (i) sorbentes poliméricos macroporosos, tales como Amberlite™ XAD-1, Amberlite™ XAD-2, Amberlite™ XAD-4, Amberlite™ XAD-7, Amberlite™ XAD-7HP, Amberlite™ XAD-8, Amberlite™ XAD-16, Amberlite™ XAD-16 HP, Amberlite™ XAD-18, Amberlite™ XAD-200, Amberlite™ XAD-1180, Amberlite™ XAD-2000, Amberlite™ XAD-2005, Amberlite™ XAD-2010, Amberlite™ XAD-761 y Amberlite™ XE-305, y sorbentes de calidad cromatográfica tales como Amberchrom™ CG 71, s, m, c, Amberchrom™ CG 161,s,m,c, Amberchrom™ CG 300,s,m,c y Amberchrom™ CG 1000,s,m,c. Dow Chemical Company: Dowex® Optipore™ L-493, Dowex® Optipore™ V-493, Dowex® Optipore™ V-502, Dowex® Optipore™ L-285, Dowex® Optipore™ L-323 y Dowex® Optipore™ V-503. Lanxess (anteriormente Bayer y Sybron): Lewatit® VPOC 1064 MD PH, Lewatit® VPOC 1163, Lewatit® OC EP 63, Lewatit® S 6328A, Lewatit® OC 1066 y Lewatit® 60/150 MIBK. Mitsubishi Chemical Corporation: Diaion® HP 10, Diaion® HP 20, Diaion® HP 21, Diaion® HP 30, Diaion® HP 40, Diaion® HP 50, Diaion® SP70, Diaion® SP 205, Diaion® SP 206, Diaion® SP 207, Diaion® SP 700, Diaion® SP 800, Diaion® SP 825, Diaion® SP 850, Diaion® SP 875, Diaion® HP 1MG, Diaion® HP 2MG, Diaion® CHP 55A, Diaion® CHP 55Y, Diaion® CHP 20A, Diaion® CHP 20Y, Diaion® CHP 2MGY, Diaion® CHP 20P, Diaion® HP 20SS, Diaion® SP 20SS y Diaion® SP 207SS. Purolite Company: Purosorb™ AP 250 y Purosorb™ AP 400.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "sorbente" incluye adsorbentes y absorbentes.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen el plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cuando se expresa un intervalo de valores, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan en forma de aproximaciones mediante el uso del anterior "aproximadamente", se entenderá que el valor concreta forma otra realización. Todos los intervalos son inclusivos y combinables.

40 Se pretende que los siguientes ejemplos sean ilustrativos.

Aunque no es esencial, una realización preferida sería una estructura que fuera más selectiva para los compuestos diana, tales como un anticuerpo o perlas o polvos recubiertos con ligando que son no porosos o porosos. En el caso de las perlas porosas combinadas con un anticuerpo, el anticuerpo aumentaría las amplias propiedades de eliminación del polímero poroso.

45 Parte experimental

Ejemplo 1: Síntesis de sorbente

50 El proceso de síntesis consiste en (1) preparar la fase acuosa, (2) preparar la fase orgánica, (3) llevar a cabo la polimerización en suspensión y (4) purificar el producto sorbente polimérico poroso resultante. Las composiciones de fase acuosa son las mismas para todas las polimerizaciones. La Tabla 1A enumera la composición porcentual de la fase acuosa y la Tabla 1B proporciona las cargas de material típicas para un ciclo de polimerización en reactor de cinco (5) litros.

55

60

TABLA 1A

Composición en fase acuosa

		% P
5	Agua ultrapura	97,787
	Agente dispersante; alcohol polivinílico	0,290
10	Fosfato monosódico	0,300
	Fosfato de disodio	1,000
	Fosfato trisódico	0,620
	Nitrito de sodio	0,003

TABLA 1B

Cargas de material para una ronda típica de polimerización en reactor de cinco (5) litros

20	Volumen de fase acuosa	1750,00	ml
	Densidad de la fase acuosa	1,035	g/ml
	Peso de la fase acuosa	1811,25	g
25	Relación volumétrica, fase acuosa/fase orgánica	1,05	
	Volumen de la fase orgánica	1665,0	ml
	Densidad de la fase orgánica	0,84093	g/ml
30	Peso de la fase orgánica, excluyendo la carga del iniciador	1400,15	g

Tras la preparación de la fase acuosa y la fase orgánica, la fase acuosa se vierte en el reactor de cinco litros y se calienta a 65 °C con agitación. La fase orgánica premezclada que incluye el iniciador se vierte en el reactor sobre la fase acuosa con la velocidad de agitación fijada a las rpm para la formación del tamaño de gota apropiado. La dispersión de las gotas orgánicas se calienta a la temperatura seleccionada para la polimerización y se mantiene a esta temperatura durante el período de tiempo deseado para completar la conversión de los monómeros en el polímero reticulado y, por lo tanto, establecer la estructura de poro. El iniciador que no ha reaccionado se destruye calentando la suspensión de las perlas durante dos (2) horas a una temperatura en la que la semivida del iniciador es de una hora o menos. Para el iniciador, el peróxido de benzoilo, el iniciador que no ha reaccionado, se destruye calentando la suspensión espesa a 95 °C durante dos (2) horas.

La suspensión espesa se enfría, el licor madre se extrae por sifón de las perlas y las perlas se lavan cinco (5) veces con agua ultrapura. Las perlas se liberan de Porogen y otros compuestos orgánicos mediante una técnica de limpieza térmica. Este proceso da como resultado un sorbente poroso limpio y seco en forma de perlas esféricas de polímero poroso.

50

55

60

65

TABLA 1C

Identidad de polímero poroso	Componentes de las síntesis de adsorbente				
	Adsorbente 1	Adsorbente 2	Adsorbente 3	Adsorbente 4	Adsorbente 5
	% P ^a		% P ^a	% P ^a	% P ^a
Divinilbenceno, (DVB), puro	35,859	El adsorbente 2 es	26,163	22,4127	22,4127
Etilvinilbenceno (EVB), puro	20,141	una resina comercial, Amberlite	14,695	12,5883	12,5883
Inertes	0,766	XAD-16®, hecho por Rohm and Haas Company	0,559	0,4790	0,4790
Tolueno	19,234		27,263	64,521	54,841
Isooctano	24,00		31,319	0,00	9,680
Monómeros polimerizables	56,00		40,8584	35,00	35,00
Porogen	44,00		59,1416	65,00	65,00
Peróxido de benzoilo (BPO), puro;	1,03		0,7447	2,00	4,00
% P en base al contenido de monómero polimerizable					
Polimerización, °C/tiempo, horas.	75°/10 h		80 °/ 16 h	70 °/ 24 h 95 °/ 2 h	65 °/ 24 h 95 °/ 2 h

^aP. El valor del % en peso se basa en el peso total de la fase orgánica, excluido el iniciador

Ejemplo 2: Caracterización de la estructura de poro

5 Las estructuras de poro de los lechos de polímero sorbente identificados en la TABLA 1C se analizaron con un instrumento Micromeritics ASAP 2010. El volumen de poro se divide en categorías dentro de intervalos de tamaño de poro para cada uno de los cinco polímeros sorbentes y estos valores se proporcionan en la TABLA 2. El volumen de la capacidad de poro es el volumen de poro accesible a la sorción de proteína y consiste en el volumen de poro en poros mayores de 100 Å de diámetro. El Volumen de Poro Efectivo es el volumen de poro que es selectivamente
10 accesible para proteínas menores de 35.000 Dalton y consiste en diámetros de poro dentro del intervalo de 100 a 250 Å de diámetro. El Volumen de Poro de mayor tamaño es el volumen de poro accesible para proteínas de más de 35.000 Dalton y consiste en el volumen de poro en poros mayores que 250 Å de diámetro. El volumen de Poro de menor tamaño es el volumen de poro en poros menores de 100 Å de diámetro y no es accesible para proteínas de más de 10.000 Dalton.

15

Tabla 2

Identidad de polímero poroso	Sorbente 1	Sorbente 2	Sorbente 3	Sorbente 4	Sorbente 5
Volumen de poro (cc/g) de diámetro de poro en el intervalo de 50 Å a 3.000 Å	0,5512	1.509	1,711	0,67	0,89
Volumen de poro (cc/g) de diámetro de poro en el intervalo de 500 Å a 3.000 Å	0,007	0,016	0,668	0,004	0,005
Proporción entre el volumen de poro entre 50Å y 3.000Å de diámetro y el volumen de poro entre 500 Å y 3.000 Å de diámetro	84:1	95:1	3:1	183:1	170:1
Volumen de poro (cc/g) de diámetro de poro en el intervalo de 1.000 Å a 3.000 Å	0,002	0,006	0,010	0,001	0,002
Proporción entre el volumen de poro entre 50Å y 3.000Å de diámetro y el volumen de poro entre 1.000 Å y 3.000 Å de diámetro	264:1	241:1	165:1	900:1	497:1

Identidad de polímero poroso	Sorbente 1	Sorbente 2	Sorbente 3	Sorbente 4	Sorbente 5
% De citocromo-C, absorbido/adsorbido	89 %	97 %	95 %	57 %	90 %
% Albúmina absorbida/adsorbida	4 %	8 %	13 %	1,0 %	1,8 %
Selectividad	24,05	11,94	7,27	57,1	50,06
Volumen de poro (cc/g) de diámetro de poro en el intervalo de 100 a 3.000 Å	0,573	1,214	1,555	0,264	0,67
Volumen de poro (cc/g) de diámetro de poro en el intervalo de 200 a 3.000 Å	0,211	0,711	1,345	0,012	0,02
Volumen de poro (cc/g) de diámetro de poro en el intervalo de 300 a 3.000 Å	0,013	0,031	1,169	0,007	0,01

Ejemplo 3: Administración de un sorbente a un paciente expuesto a un patógeno desconocido

5 Una persona está expuesta a un patógeno o toxina desconocidos durante una epidemia o un ataque de bioterrorismo. El modo de exposición es a través de uno de muchos medios diferentes, tal como mediante ingestión de alimentos o agua, inhalación de aerosol o contacto con la piel. El patógeno es uno de muchos, tal como el bacilo anthracis (ántrax), el virus de la gripe, el virus de la viruela, Yersinia pestis (peste), virus del Ébola o Marburg, Francisella tularensis (tularemia), hantavirus, toxina del cólera, toxina botulínica, toxina de la ricina, Salmonella, Escherichia coli, tal como E. coli O157: Shigella, Listeria u otros. Aunque el organismo aún no se ha identificado, 10 otras personas están enfermando rápidamente con síntomas similares, incluyendo fiebre alta, escalofríos, tos, fatiga severa y diarrea. El paciente puede recibir terapia de atención estándar, tal como como antivirales, antibióticos, antitoxinas e inmunoglobulinas. Luego, como medida profiláctica o para tratar a un paciente que está desarrollando síntomas de la infección y signos de inflamación (fiebre, escalofríos, etc.), al paciente se le administran por vía oral 15 cantidades de miligramos a gramos de una suspensión espesa o suspensión del polímero particulado sorbente o un comprimido o cápsula que contiene el polímero sorbente. Una vez distribuido en el canal alimentario, particularmente en los intestinos, el sorbente captura, une y secuestra los mediadores inflamatorios introducidos exógenamente, o producidos localmente, o introducidos en el canal alimentario a través de fluidos fisiológicos, tales como la bilis, antes de que estos mediadores inflamatorios puedan inducir más inflamación, o toxicidad, o causar una degradación del revestimiento intestinal que puede conducir a empeoramiento de la inflamación, infección, endotoxemia y 20 septicemia. Al eliminar estos mediadores inflamatorios, el polímero sorbente reduce los desencadenantes de la inflamación sistémica adicional en el paciente, reduciendo la producción de mediadores inflamatorios sistémicos, tales como citocinas, previniendo o limitando el desarrollo de muerte celular inducida por citocinas u otro mediador inflamatorio, daño orgánico, insuficiencia multiorgánica y, potencialmente, la muerte. El sorbente se administra una vez o repetidamente en el transcurso de muchas horas a días para tener un efecto duradero o persistente. El 25 paciente continúa recibiendo terapia antimicrobiana. A continuación, el sorbente se excreta y se elimina del sistema del paciente, sin ser metabolizado o degradado o retenido de otro modo en el cuerpo. El sorbente evita que el paciente desarrolle septicemia grave, shock séptico o disfunción orgánica grave.

Ejemplo 4: Administración de un sorbente a un paciente con enfermedad intestinal inflamatoria

30 Un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal desarrolla una exacerbación con diarrea intensa constante. Se administra al paciente una terapia de atención estándar que puede incluir esteroides sistémicos y terapia parenteral anti-TNF. Como parte del régimen antiinflamatorio tópico oral y rectal del paciente, se administra al paciente una suspensión oral del polímero sorbente así como un enema que contiene el polímero sorbente. El sorbente se une, 35 secuestra y elimina los mediadores inflamatorios producidos localmente, incluidas las citocinas, que se producen por vía enteral y facilita la eliminación de estos mediadores a través de la excreción del sorbente. Esto promueve la curación del intestino y una remisión del brote.

Ejemplo 5: Administración de un sorbente a un paciente quemado

40 Un paciente con quemaduras sufre quemaduras severas de grosor completo en más del 30% de la superficie total de su cuerpo, así como también lesión pulmonar por inhalación prolongada de humo y sustancias químicas. A pesar del desbridamiento de las quemaduras, el paciente desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave con el inicio del síndrome de dificultad respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica. Se administra al 45 paciente la atención de referencia, que incluye principalmente medidas de atención de soporte. Para contrarrestar la inflamación sistémica que conduce rápidamente al fallo multiorgánico, se administra al paciente el polímero sorbente. Debido a que el paciente está inconsciente, se usa una sonda de alimentación para administrar una suspensión espesa del polímero sorbente en el canal alimentario para proteger el revestimiento intestinal frente a los mediadores inflamatorios y para limitar la inflamación sistémica. A continuación, la sangre del paciente puede 50 tratarse extracorpóreamente utilizando una máquina de hemodiálisis estándar para bombear la sangre a través de una versión altamente hemocompatible del sorbente, que es capaz de eliminar los mediadores inflamatorios sistémicos que pueden conducir a la producción de más mediadores inflamatorios. El tratamiento con el sorbente se

produce durante muchos días hasta que la inflamación sistémica remite y los órganos lesionados, incluidos los pulmones, comienzan a sanar y recuperarse.

5 **Ejemplo 6: Estudio de unión a la neurotoxina botulínica A1 *in vitro* - Resumen del protocolo**

Este estudio evalúa la capacidad de las perlas de polímero poroso de CytoSorbents para unir y eliminar la neurotoxina de tipo A1 botulínica (BoNT/A1) de la solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las perlas utilizadas en este estudio son representativas de los polímeros descritos en esta solicitud de patente. Las perlas de prueba de polímero poroso de divinilbenceno y las perlas de prueba no porosas se suspendieron en PBS estéril (pH 7,4). Se preparó una solución madre de BoNT/A1 en PBS a una concentración de 100 µg/ml (Tufts). Se incubaron dos (2) ml de una solución de PBS que contenía 100 µg/ml de BoNT/A1 (Tufts, Boston MA) en tubos cónicos estériles de boca ancha de 5 ml (Stockwell n.º 3206; 5 tubos/tipo de perla) que no contenían perlas, 100 µl de perlas no porosas deshidratadas o 100 µl de perlas porosas deshidratadas (TDG-057-118-SS). El volumen extra de la perla fue nominal en cada caso. Se extrajeron 0,5 µl de la solución madre y se almacenaron en hielo (4 °C) para análisis futuros (T = 0). Los tubos se sellaron y se agitaron suavemente durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las perlas se dejaron sedimentar y las muestras de 0,5 ml del sobrenadante también se colocaron en hielo. Las muestras se evaluaron para determinar la concentración de BoNT/A1 a través del ensayo de proteína BCA (ácido bicinónico) estándar. Los resultados demuestran el impacto relativo de la ausencia de perla, perlas no porosas y perlas porosas en la eliminación de BoNT/A1. Las perlas porosas redujeron la BoNT/A1 en un 38,8 % en este ensayo, en comparación con una eliminación del 8,6 % en perlas no porosas y un aumento del 3,9 % en el control sin perlas. Los resultados se presentan en la **figura 1**.

Tabla 2: Eliminación de BoNT/A1 por tipo de perla

Tiempo (h)	Sin perla	No poroso	Poroso
0	105,8	105,8	105,8
1	109,94	96,69	64,78

25 **Ejemplo 7: Resumen del protocolo para la administración oral de perlas de polímero poroso en un modelo de rata de septicemia de punción y ligadura cecal**

Este ejemplo investiga el efecto terapéutico de una dosis oral del 25 %, en volumen, de perlas de polímero poroso en ratas Sprague-Dawley de 19 semanas de edad que se habían sometido a punción de ligadura cecal (CLP) causando septicemia polimicrobiana. Las perlas utilizadas en este estudio son representativas de los polímeros descritos en esta solicitud de patente.

Agrupados en cuatro cohortes de 8 animales (4 controles y 4 tratados), se aclimató a 32 ratas durante un mínimo de tres días antes del inicio del estudio; aquellos que parecían estar en mala salud obvia no se utilizaron en el estudio. Se dejó a los animales en ayunas durante 16 horas antes de que se realizara el procedimiento quirúrgico. Los animales recibieron inyecciones subcutáneas de buprenorfina: 0,1 mg/kg antes de la cirugía y luego a intervalos de 6-12 horas después de la cirugía. Todas las cirugías se realizaron con isoflurano de acción corta para minimizar los efectos perjudiciales de la anestesia en las funciones cardiovasculares. El procedimiento quirúrgico consistió en una laparotomía de línea media de 5 cm comenzando 2 cm por debajo del esternón. El ciego se aisló fuera de la cavidad abdominal en una gasa estéril para evitar el daño de los vasos sanguíneos. El ciego se ligó a continuación con Vicryl 2-0 justo debajo de la válvula ileocecal, manteniendo la continuidad intestinal. Los contenidos cecales se mandaron a un extremo del ciego. El ciego se puncionó 3 veces con una aguja de calibre 20 y luego se manipuló para extruir una sola gota de material fecal de cada sitio de punción. A continuación, la cavidad abdominal se cerró en dos capas, seguida de reanimación con líquidos y el animal volvió a la jaula apropiada.

Los animales fueron revisados 2 horas después de la cirugía, antes del final del día, y a primera hora de la mañana siguiente. A las ratas se les permitió alimento y agua ad libitum. Aproximadamente 20 horas después de la cirugía, SE administró a los animales vivos por vía oral 4 ml de agua destilada (N = 8 para el grupo de control) o suspensión espesa de polímero al 25 % en agua destilada (N = 14) usando una sonda de alimentación nasal desechable estéril. 12 horas después, se administró a los animales por vía oral 4 ml adicionales de suspensión espesa de polímero al 25 %. Se excluyó del estudio a los animales que murieron antes de 20 horas después de la CLP y antes de la primera dosis de tratamiento.

Se realizaron observaciones clínicas detalladas y se registraron el día de la cirugía y el día de la administración. Se observó a los animales para detectar signos clínicos una vez al día después de la administración de la dosis. La evaluación incluyó, pero sin limitaciones, la actividad, la postura, la respiración, el estado de hidratación y el estado general del cuerpo.

La eutanasia se realizó por inhalación de gas isoflurano o dióxido de carbono, seguido de dislocación cervical. Se realizó una gran necropsia macroscópica a los animales sacrificados y se desecharon. La eutanasia se realizó de acuerdo con las pautas aceptadas de la Asociación Americana de Medicina Veterinaria.

- 5 Antes de la primera administración, todos los animales mostraban signos de una respuesta inflamatoria sistémica, con patas frías, piloerección, postura encorvada, inactividad y otros indicadores clínicos de septicemia. La patología macroscópica *postmortem* demostró eritema, edema y muchas adherencias quirúrgicas en la cavidad peritoneal entre los animales que murieron, mientras que los animales supervivientes tenían marcadamente menos patología.

10 **Concentración de CRP: control frente a tratamiento (suspensión espesa al 25 %)**

Efecto de una dosis oral de polímero poroso sobre la concentración de proteína C-reactiva (PCR) en el tiempo. Se aleatorizaron inicialmente 16 ratas Sprague Dawley en cada grupo (control y de tratamiento) y se sometieron a cirugía de punción y ligadura cecal (CLP) en cuatro cohortes separadas de 4 animales de control y 4 animales de tratamiento. Los animales que murieron en el período previo a la dosificación (<20 horas después de la cirugía) fueron excluidos de estos datos. A las 20 y 32 horas después de la CLP, se sondó a los animales para administrarles 4 ml de agua destilada (control) o 4 ml de una suspensión espesa al 25 % de perlas porosas en agua. El punto de tiempo de "0 horas" en el gráfico equivale a 20 horas después de la cirugía. Las concentraciones de CRP (ng/ml) se determinaron a partir de muestras de plasma tomadas en los puntos de tiempo de 0, 4, 8, 12, 16 y 28 horas más allá del punto de tiempo de "0 horas" en los animales supervivientes. Los resultados se presentan en la **figura 2**. Los resultados del grupo de control están representados por la línea continua (n = 8) y los resultados del grupo tratado están representados por la línea discontinua (n = 14). La CRP es un marcador general de inflamación sistémica.

25 **Porcentaje de animales vivos frente al tiempo**

Efecto de una dosis oral de polímero poroso sobre la supervivencia. Se aleatorizaron inicialmente 16 ratas Sprague Dawley en cada grupo (control y de tratamiento) y se sometieron a cirugía de punción y ligadura cecal (CLP) en cuatro cohortes separadas de 4 animales de control y 4 animales de tratamiento. Los animales que murieron en el período previo a la dosificación (<20 horas después de la cirugía) fueron excluidos de estos datos. A las 20 y 32 horas después de la CLP, se sondó a los animales para administrarles 4 ml de agua destilada (control) o 4 ml de una suspensión espesa al 25 % de perlas porosas en agua. El punto de tiempo de "0 horas" en la **figura 3** es equivalente a 20 horas después de la cirugía. El tiempo de supervivencia se observó desde el punto de tiempo de "0 horas" hasta 27 horas. A las 28 horas se sacrificó a todos los animales. Los resultados del grupo de control están representados por la línea continua (n = 7) y los resultados del grupo de tratamiento están representados por la línea discontinua (n = 14).

40 **Ejemplo 8: Evaluación de la actividad terapéutica de una suspensión espesa de perlas de polímero poroso administradas por vía oral en el modelo de colitis TNBS en ratones - Resumen de protocolo**

Este ejemplo evalúa la actividad terapéutica de una suspensión espesa de perlas de polímero poroso administradas por vía oral a dos dosis diferentes administradas dos veces al día en el modelo de colitis con TNBS (ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfónico) en ratones. Las perlas utilizadas en este estudio son representativas de los polímeros descritos en esta solicitud de patente.

45 El estado de salud de los animales utilizados en este estudio se examinó al llegar. Solo los animales en buen estado de salud se aclimataron a las condiciones de laboratorio y se utilizaron en el estudio. Se proporcionó a los animales acceso sin restricciones a un pienso comercial para roedores estéril y tuvieron libre acceso al agua potable estéril que se suministró a cada jaula a través de botellas de polietileno con tubos con boquilla de acero inoxidable. La
50 Tabla 3 enumera los grupos experimentales que formaron parte del estudio.

55

60

65

Tabla 3: Grupos experimentales

Grupo	Grupo Tamaño	Elemento de prueba	Dosis	Volumen	Vía	Régimen de dosis	TNBS Inducción
1	N = 16	Vehículo (AD)	0,150 ml AD*	5 ml/kg	V.O.	Dos veces al día comenzando el día de estudio 0, 10 horas después de la inducción con TNBS y hasta el final del estudio.*	TNBS en etanol al 48 % el día de estudio 0
2	N = 16	TDG-057-145, Lote 1, modificado, -106/+45 50 %	0,150 ml* (compuesto al 50 % suspendido en agua)	5 ml/kg	V.O.		
3	N = 4	Simulado	0,150 ml AD*	5 ml/kg	V.O.	Dos veces al día comenzando el día de estudio 0.	Etanol al 40 % el día de estudio 0

***NOTA:** Inmediatamente después de administrar al grupo 2 0,150 ml de TI, se introdujeron 0,150 ml adicionales de agua en la misma jeringa utilizada para sondear a los animales y se administraron. Esta 2ª etapa lavó todo compuesto residual que quedara en la jeringa para garantizar la administración de la dosis máxima. Se administró a los grupos 1 y 3, 0,150 ml de AD, seguidos de la introducción y administración de 0,150 ml adicionales de AD con la misma jeringa usada para sondear a los animales.

Se indujo a los animales de los grupos 1-3 con 80 µl (0,8 ml) de TNBS disueltos en etanol al 80 % en una relación 1:1 (concentración final de etanol = 40 %) en el colon, a 4 cm del ano a través del recto. Los animales se mantuvieron en posición vertical durante 60 segundos antes de devolverlos a sus jaulas. A los animales del grupo 3 solo se les administró etanol al 40 como control negativo de los grupos inducidos.

Todas las soluciones de dosificación de TI se aplicaron dos veces al día en cada una de las sesiones de dosificación repetidas a partir del día de estudio 0, 10 horas después de la inducción de TNBS y hasta el final del estudio (día 7). Para los animales de control en los grupos 1 y 3, solo se administró por sonda agua en lugar de la dosificación de TI.

Antes de la alimentación por sonda, se realizaron los siguientes procedimientos:

- 1) Se agitaron las muestras mediante balanceo/oscilación para suspender de forma uniforme el polímero mientras al tiempo que se evitaba la entrada de aire.
- 2) Las jeringas se cebaron una vez con agua para llenar todos los espacios vacíos en la aguja de la jeringa y el cilindro y se expulsó agua para eliminar las burbujas de aire. Se sondó al ratón INMEDIATAMENTE para evitar la sedimentación del elemento de prueba.
- 3) Entre los animales, las muestras se mezclaron suavemente para garantizar una suspensión homogénea. Si hubo un retraso en la alimentación por sonda del animal después de extraer la suspensión espesa de polímero, los contenidos en la jeringa se mezclaron invirtiendo la jeringa varias veces para asegurar la homogeneidad.
- 4) Después de administrar la dosis al animal de 0,150 ml de TI, se introdujeron 0,150 ml adicionales de agua en la misma jeringa para alimentar por sonda al animal. Esta etapa garantizó la administración de la dosis máxima.
- 5) Cuando no están en uso, las suspensiones espesas de polímero se almacenaron en un refrigerador.

A lo largo de los 8 días de duración del estudio, se llevaron a cabo análisis clínicos cuidadosos de los animales con enmascaramiento y se registraron una vez al día. Las observaciones incluyeron cambios en la piel, el pelaje, los ojos, las membranas mucosas, la aparición de secreciones y excreciones (por ejemplo, diarrea) y actividad autónoma (por ejemplo, lagrimeo, salivación, piloerección, tamaño de la pupila, patrón respiratorio inusual). También se notaron cambios en la forma de andar, la postura y la respuesta a la manipulación, así como la presencia de un comportamiento inusual, temblores, convulsiones, sueño y coma.

Los pesos corporales individuales de cada animal se midieron en el día de estudio 0 (comienzo del estudio) y a diario a partir de entonces hasta la finalización del estudio (día de estudio 7). **NOTA:** Si un animal murió o fue sacrificado durante el estudio, su último peso se mantuvo constante durante los días restantes. Este método permitió alguna representación de este animal a lo largo del estudio.

Se registraron diariamente el peso corporal, la consistencia de las heces y el sangrado por el recto, así como cualquier anomalía observada en el pelaje y el abdomen. La puntuación clínica total se presentó como una SUMA de todos los parámetros enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4: Puntuaciones clínicas totales

Peso % Pérdida	Puntuación	Heces Consistencia	Puntuación	Pelaje*	Puntuación	Abdomen*	Puntuación
Ninguno	0	Normal	0	Ninguno	0	Ninguno	0
1-5	1	Enrojecimiento Ano hinchado	1	Pelaje	1	Abdomen	1
5-10	2	Heces sueltas	2	Pelaje	1	Abdomen	1
10-15	3	Diarrea	3	Pelaje	1	Abdomen	1
>15	4	Diarrea + Sangre	4	Pelaje	1	Abdomen	1
Muerte	11	—	—	—	—	—	—

*NOTA: Entre las anomalías en el pelaje y el abdomen se incluyeron, aunque sin limitaciones: pelaje enmarañado, abdomen hinchado.

Se sacrificó a los animales vivos al final del estudio.

5 Los animales hallados en estado moribundo y/o los animales que mostraron dolor grave y signos duraderos de sufrimiento intenso fueron sacrificados por razones humanitarias. Además, y a menos que se decidiera lo contrario durante el estudio, los animales que mostraron una disminución del peso corporal superior al 20 % de la determinación del peso corporal inicial fueron sacrificados por razones humanitarias de acuerdo con los reglamentos sobre animales. Todos los acontecimientos se registraron en el informe final.

10 Los resultados de la evaluación enmascaradas se presentan en la **Figura 4**.

15

20

25

30

35

40

45

REIVINDICACIONES

1. Un sorbente para un mediador inflamatorio para su uso en un método para tratar la inflamación sistémica, regional o local de un paciente que padece o está en riesgo de inflamación, en el que dicho método comprende la etapa de administrar a dicho paciente el sorbente y en el que dicho sorbente es un polímero biocompatible que es:
- un polímero que comprende restos de monómeros divinilbenceno y etilvinilbenceno; o
un copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado, en el que dicho copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es:
- a) un copolímero de estireno-divinilbenceno-etilbenceno macroporoso o mesoporoso sometido a una clorometilación parcial a un contenido de cloro de hasta 7 % de peso molecular; o
b) un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulado mediante una clorometilación extensa y una posterior posreticulación mediante tratamiento con un catalizador de Friedel-Crafts en un estado hinchado; o
c) un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulados mediante una reticulación posterior adicional extensa en un estado hinchado con agentes de reticulación bifuncionales seleccionados del grupo que comprende éter de monoclorodimetilo y dicloruro de p-xilileno.
2. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho mediador inflamatorio es uno o más de enzimas, citocinas, prostaglandinas, eicosanoides, leucotrienos, quininas, complemento, factores de coagulación, toxinas, endotoxinas, enterotoxinas, lipopolisacáridos, sustancias que inducen apoptosis de células, fragmentos de células, sustancias cáusticas, sales biliares, ácidos grasos, fosfolípidos, subproductos oxidados, especies de oxígeno reactivo, radicales de oxígeno, tensioactivos, iones, sustancias irritantes, interferón y anticuerpos inmunomoduladores, productos biológicos o fármacos, incluyendo los administrados por vía exógena.
3. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho mediador inflamatorio está presente en el fluido fisiológico o un fluido transportador en el paciente.
4. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dichos fluidos fisiológicos son secreciones nasofaríngeas, orales, esofágicas, gástricas, pancreáticas, hepáticas, pleurales, pericárdicas, peritoneales, intestinales, prostáticas, seminales, vaginales, lágrimas, saliva, moco, bilis, sangre, linfa, plasma, suero, líquido sinovial, líquido cefalorraquídeo, orina y fluido intersticial, intracelular o extracelular.
5. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha dosis de sorbente se administra por vía oral, mediante una sonda de alimentación, por vía peritoneal o por vía rectal.
6. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- a) dicho mediador inflamatorio se asocia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o septicemia, enfermedad autoinmune, cirugía, quimioterapia citotóxica, manipulación de la médula ósea, lesión o traumatismo tisular importante, hipoperfusión mesentérica, lesión de la mucosa intestinal, paludismo, enfermedad inflamatoria gastrointestinal, infección entérica, gripe, inflamación pulmonar aguda, pancreatitis, enfermedades vasculares autoinmunes y del colágeno, enfermedades relacionadas con transfusiones, quemaduras, lesión pulmonar por humo o inhalación, enfermedad de injerto contra huésped, isquemia o infarto, hemorragia, anafilaxia, sobredosis de drogas, lesión por reperfusión, lesión por radiación o daño químico; o
b) dicho mediador inflamatorio es el resultado de una enfermedad causada por patógenos, toxinas o agentes de guerra biológica.
7. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero biocompatible se suministra como una suspensión espesa o suspensión o polvo seco u otra partícula seca que se puede humedecer.
8. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho sorbente se suministra como una suspensión espesa o suspensión envasada en envases de una sola dosis o de múltiples dosis para administración oral.
9. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho sorbente se suministra como una suspensión espesa o suspensión envasada en envases de una dosis o de múltiples dosis para su administración mediante enema o sonda de alimentación o cualquier combinación de los mismos.
10. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero biocompatible se suministra como un polvo seco u otra partícula seca que se puede humedecer externa o internamente en el canal alimentario, incluso en el entorno gástrico o entérico, con o sin la adición de agentes humectantes, tales como alcohol etílico.

11. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho polímero biocompatible se suministra en forma de comprimido, polvo seco, otra partícula seca, cápsula o supositorio envasados en botellas o envases de tipo blíster para su administración.
- 5 12. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dichos materiales de polímero biocompatible no son metabolizables por los seres humanos y los animales.
13. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho polímero biocompatible comprende partículas que tienen un diámetro en el intervalo de 0,1 micrómetros a 2 centímetros.
- 10 14. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho polímero biocompatible está en forma de polvo, perlas u otras partículas regulares o de forma irregular.
- 15 15. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:
- a) dicho polímero biocompatible tiene una estructura del poro de modo que el volumen de poro total del tamaño de poro en el intervalo de 50 Å a 3.000 Å es mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g de polímero seco; o
- b) dicho polímero biocompatible tiene una estructura del poro de modo que el volumen de poro total del tamaño de poro en el intervalo de 50 Å a 3.000 Å es mayor que 0,5 cc/g a 3,0 cc/g de polímero seco;
- 20 en el que la relación entre el volumen del poro entre 50 Å y 3.000 Å de diámetro y el volumen de poro entre 500 Å y 3.000 Å de diámetro de dicho polímero biocompatible es menor que 200:1 y en el que la relación entre el volumen del poro entre 50 Å y 3.000 Å de diámetro y el volumen de poro entre 1.000 Å y 3.000 Å de diámetro de dicho polímero biocompatible es mayor que 20:1.
- 25 16. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero biocompatible es un polímero recubierto que comprende al menos un agente de reticulación y al menos un agente dispersante; dichos agentes dispersantes tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, poli(metacrilato de hidroxietilo), poli(acrilato de hidroxietilo), poli(metacrilato de hidroxipropilo), poli(acrilato de hidroxipropilo), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), poli(acrilato de dimetilaminoetilo), poli(metacrilato de dietilaminoetilo), poli(acrilato de dietilaminoetilo), poli(alcohol vinílico), poli(N-vinilpirrolidona), sales de poli(ácido metacrílico) y sales de poli(ácido acrílico) y mezclas de los mismos;
- 30 dichos agentes de reticulación seleccionados de un grupo que consiste en divinilbenceno, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilatos de pentaeritritol, trimetacrilatos de trimetilolpropano, tetrametacrilatos de trimetilolpropano, diacrilatos de pentaeritritol, triacrilatos de pentaeritritol, tetraacrilatos de pentaeritritol, dimetacrilatos de dipentaeritritol, trimetacrilatos de dipentaeritritol, tetrametacrilatos de dipentaeritritol, diacrilatos de dipentaeritritol, triacrilatos de dipentaeritritol, tetraacrilatos de dipentaeritritol, divinilformamida y mezclas de los mismos;
- 35 siendo dicho polímero desarrollado simultáneamente con la formación del recubrimiento, en el que dicho agente dispersante está unido químicamente a dicha superficie de dicho polímero biocompatible.
- 40 17. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicho polímero biocompatible comprende restos de uno o más monómeros seleccionados entre divinilbenceno y etilvinilbenceno, estireno, etilestireno, acrilonitrilo, metacrilato de butilo, metacrilato de octilo, acrilato de butilo, acrilato de octilo, metacrilato de cetilo, acrilato de cetilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, viniltolueno, vinilnaftaleno, alcohol de vinilbencilo, vinilformamida, metacrilato de metilo, acrilato de metilo, trivinilbenceno, divinilnaftaleno, trivinilciclohexano, divinilsulfona, trimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetilolpropano, diacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de pentaeritritol, trimetacrilato de pentaeritritol, tetrametacrilato de pentaeritritol, diacrilato de pentaeritritol, triacrilato de pentaeritritol, tetraacrilato de pentaeritritol, dimetacrilato de dipentaeritritol, trimetacrilato de dipentaeritritol, tetrametacrilato de dipentaeritritol, diacrilato de dipentaeritritol, triacrilato de dipentaeritritol, tetraacrilato de dipentaeritritol, divinilformamida y mezclas de los mismos.
- 45 18. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho polímero biocompatible se modifica con un anticuerpo o ligando y puede ser poroso o sólido.
- 55 19. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que dicho polímero biocompatible es un copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado.
- 60 20. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que:
- c) dicho copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es un copolímero de estireno-divinilbenceno-etilestireno macroporoso o mesoporoso sometido a una clorometilación parcial hasta un contenido de cloro de hasta 7 % de peso molecular; o
- b) dicho copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulados mediante una clorometilación extensa y una posterior posreticulación mediante tratamiento con un catalizador de Friedel-Crafts en un estado hinchado; o
- 65

c) dicho copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulado mediante una reticulación posterior adicional extensa en un estado hinchado con agentes de reticulación bifuncionales seleccionados del grupo que comprende éter de monoclorodimetilo y dicloruro de p-xilileno.

5

21. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

b) dicho polímero biocompatible es un polímero hidrofílico que es autohumectante en forma de polvo seco o partículas secas que contienen grupos funcionales hidrófilos tales como cloro, aminas y grupos hidroxilo, sulfonato y carboxilo; o

10

b) dicho polímero está pirolizado.

22. Un sorbente que absorbe/adsorbe un mediador inflamatorio en un paciente para su uso en un método de prevención de la inhibición de la proliferación, actividad, crecimiento o regeneración celular normal, en el que dicho método comprende la etapa de administrar el sorbente a dicho paciente y en el que dicho sorbente es un polímero biocompatible que es:

15

un polímero que comprende restos de monómeros divinilbenceno y etilvinilbenceno; o
un copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado, en el que dicho copolímero de estireno o divinilbenceno poroso altamente reticulado es:

20

a) un copolímero de estireno-divinilbenceno-etilestireno macroporoso o mesoporoso sometido a una clorometilación parcial a un contenido de cloro de hasta 7 % de peso molecular; o

b) un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulado mediante una clorometilación extensa y una posterior posreticulación mediante tratamiento con un catalizador de Friedel-Crafts en un estado hinchado; o

25

c) un poliestireno hiperreticulado producido a partir de copolímeros de estireno reticulados mediante una reticulación posterior adicional extensa en un estado hinchado con agentes de reticulación bifuncionales seleccionados del grupo que comprende éter de monoclorodimetilo y dicloruro de p-xilileno.

30

23. El sorbente para su uso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicha inhibición afecta a células de cartílago y cartílago.

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

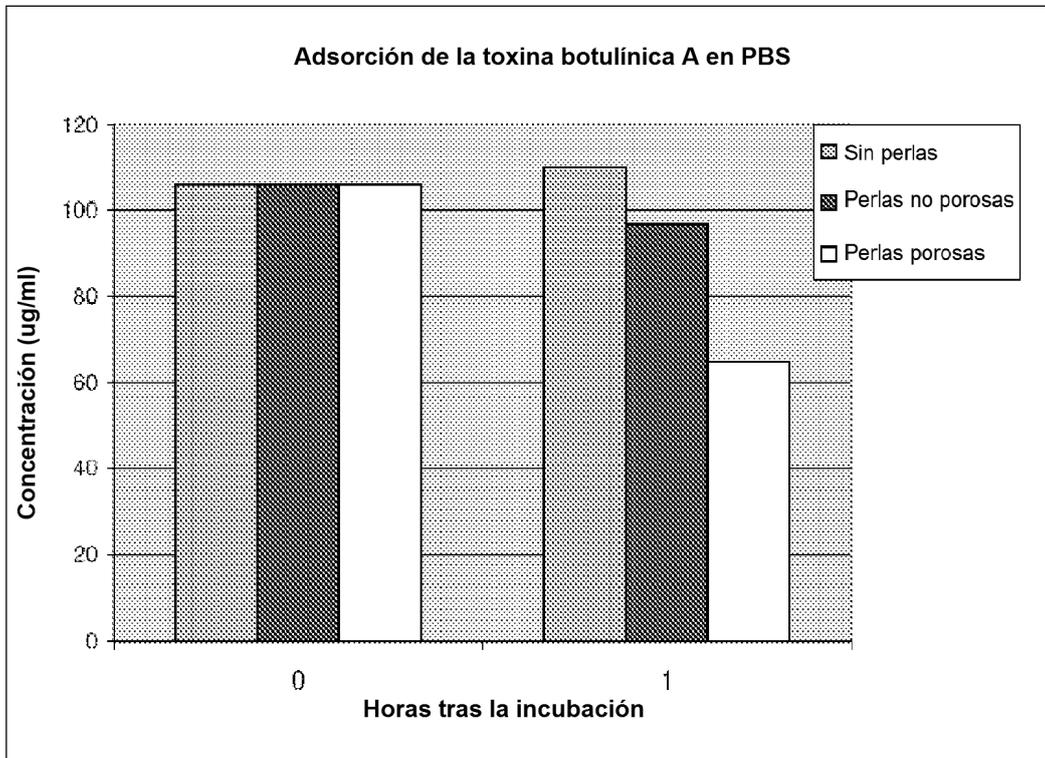


Figura 2

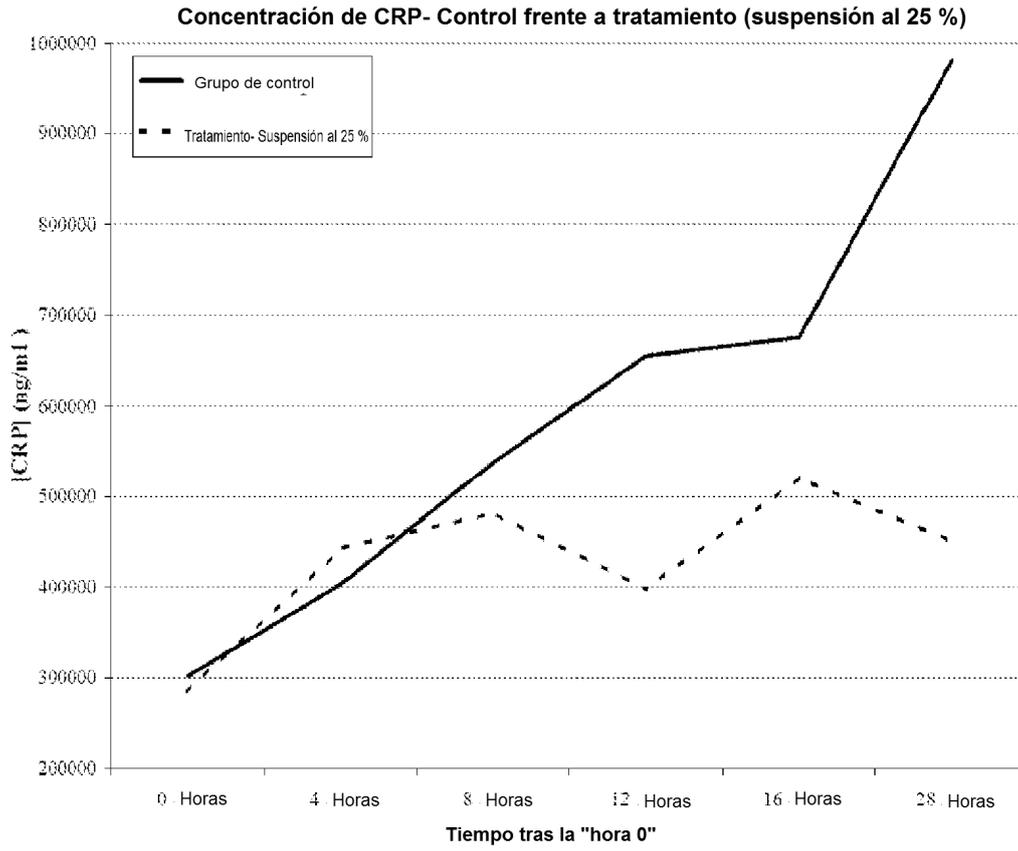


Figura 3

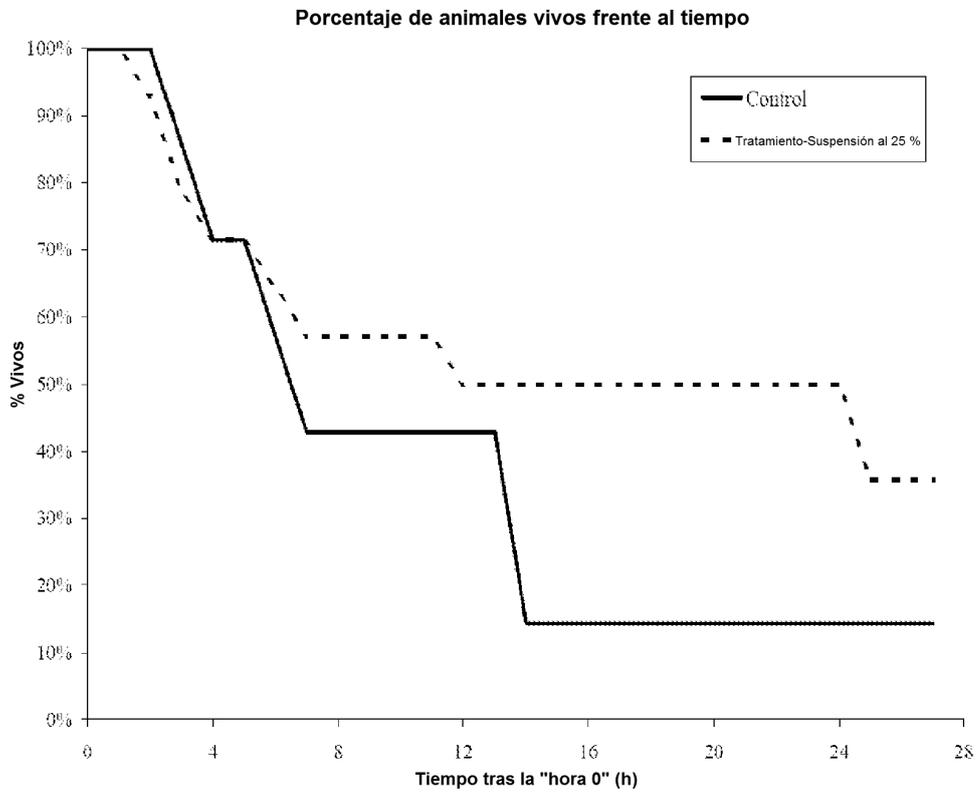
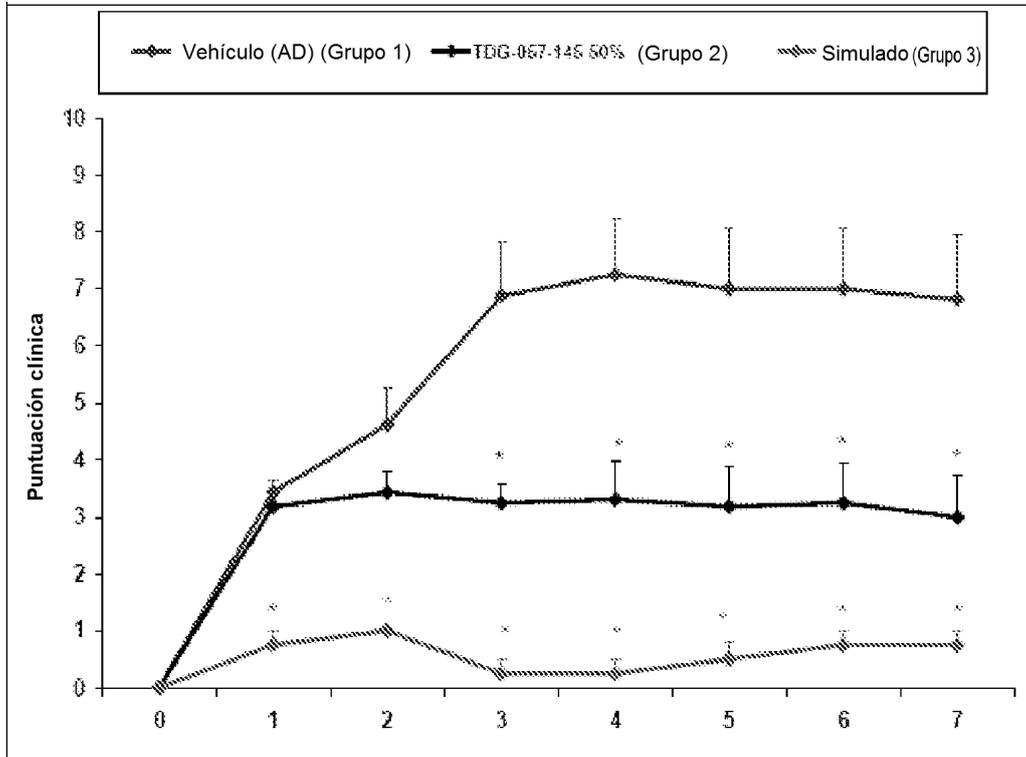


Figura 4

*p < 0,05 frente a Vehículo



Grupo 1= línea superior, Grupo 2= línea media, Grupo 3= línea inferior.