

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 424**

51 Int. Cl.:

C08J 7/00	(2006.01) D06M 10/08	(2006.01)
A61L 31/00	(2006.01) C08J 7/16	(2006.01)
A61L 33/00	(2006.01) B01D 71/48	(2006.01)
A61M 1/18	(2006.01) B01D 67/00	(2006.01)
B01D 65/02	(2006.01) A61M 1/16	(2006.01)
B01D 69/08	(2006.01)	
B01D 71/40	(2006.01)	
D06M 10/00	(2006.01)	
D06M 13/144	(2006.01)	
D06M 101/26	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2006 E 16194922 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3147315**

54 Título: **Sustrato modificado y procedimiento de producción del mismo**

30 Prioridad:

29.03.2005 JP 2005094337

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

13.05.2019

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**ARAKI, MIHO;
UENO, YOSHIYUKI y
SUGAYA, HIROYUKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 712 424 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

Sustrato modificado y procedimiento de producción del mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un material de base modificado cuyo deterioro es pequeño incluso cuando se almacena durante largo tiempo. El material de base modificado puede aplicarse de forma apropiada a instrumentos médicos, membranas de separación para tratamiento de aguas, instrumentos para experimentos biológicos, bio-reactores, motores moleculares, microplacas para proteínas, microplacas para ADN y biosensores, o como partes de analizadores, películas anti-obstrucción, resinas anti-obstrucción. Entre estos usos, preferiblemente se aplica a instrumentos médicos para los cuales se requiere compatibilidad durante un largo tiempo tras la esterilización por radiación. Esto es, preferiblemente, se puede aplicar a módulos para purificación de sangre, tales como riñones artificiales.

Técnica anterior

15 Se demanda elevada compatibilidad sanguínea para los instrumentos médicos que están directamente en contacto con el fluido corporal, tales como vasos sanguíneos artificiales, catéteres, bolsas de sangre, lentes de contacto, lentes intraoculares y riñones artificiales. Además, también es importante que la compatibilidad de los instrumentos médicos con la sangre no se deteriore o desnaturalice antes de que los instrumentos se usen.

20 Se requiere esterilización para la mayoría de los instrumentos médicos. Debido a la baja toxicidad y simplicidad, se usa ampliamente la esterilización por radiación. Por una parte, dado que la esterilización por radiación es un tratamiento de alta energía, existe el problema de que provoca deterioro o desnaturalización de los materiales que constituyen los instrumentos médicos.

Por ejemplo, se sabe que el efecto de polivinilpirrolidona que se pliega para proporcionar buena compatibilidad con la sangre para membranas de separación se reduce por la reticulación excesiva o desnaturalización provocada por la radiación (Bibliografía 1 que no es patente).

25 Para reducir la desnaturalización en el momento de la esterilización por radiación, se ha divulgado un procedimiento, en el que se impregna un material con una solución de un antioxidante tal como piro-sulfito de sodio (Bibliografía de patente 2). También se ha divulgado un procedimiento en el que se esteriliza un material con rayos- γ en presencia de glicerina (Bibliografía de patente 3) y un procedimiento en el que se esteriliza un material con rayos- γ en presencia de alcohol dihidrico tal como polipropileno glicol (Bibliografía de patente 4). Además, se ha divulgado un procedimiento, en el que se somete un material que tiene bajo carácter anti-trombogénico a esterilización por radiación en presencia de un polímero hidrófilo y un antioxidante, injertando de este modo el polímero hidrófilo en el material al tiempo que se inhibe la desnaturalización en exceso del polímero hidrófilo (Bibliografía de patente 5).

35 Estos aditivos pretenden inhibir la desnaturalización en el momento de la radiación, y las referencias no comentan nada sobre la estabilización con el tiempo tras la esterilización. Dado que una pequeña cantidad de radicales permanece tras la esterilización por radiación, existe preocupación sobre el hecho de que los materiales que constituyen los instrumentos médicos se desnaturalicen durante el almacenamiento durante largo tiempo, de forma que su compatibilidad con la sangre se vea disminuida. Es decir, incluso aunque el deterioro o la desnaturalización de los instrumentos médicos en el momento de la esterilización por radiación se puedan inhibir, la compatibilidad con la sangre puede haberse deteriorado cuando se usan realmente el instrumento médico.

40 Por otra parte, se ha divulgado un procedimiento para la estabilidad de los instrumentos médicos tras la esterilización por radiación, en el que hace que la cantidad de radicales presentes en una membrana esté dentro de un nivel prescrito o sea menor en los purificadores de sangre (Bibliografía de patente 6). En el presente procedimiento, se retiran los polímeros hidrófilos en exceso que pueden servir como fuentes de radicales. No obstante, incluso se retiran los polímeros hidrófilos en exceso, dado que quedan determinadas cantidades de polímeros hidrófilos, no se puede evitar la influencia de los radicales residuales.

45 También se ha divulgado un procedimiento, en el que se añade un agente quelante a una solución que gira con el fin de evitar que una pequeña cantidad de metales pesados provoque la generación de radicales, de forma que los metales pesados provocan contaminación en el interior de los productos durante la etapa de formación de membrana en la producción de membranas de purificación de sangre (Bibliografía de patente 7 y 8). No obstante, la generación de radicales libres por medio de alta energía de la radiación no se puede evitar, generándose los mismos de manera directa en las membranas o generándose por medio de radicales hidroxilo formados a partir de las moléculas de agua ambiental. Adicionalmente, se desvela (Bibliografía de patente 9) que las membranas de diálisis comprenden al menos un polímero tales como ésteres de celulosa o polímeros de metacrilato en presencia de un alcohol alifático dihidrico, por lo que los grupos injertados contienen inevitablemente grupos hidroxilo. Ya que los grupos hidroxilo están adyacentes entre sí, la formación de enlaces insaturados es muy probable durante la irradiación. Dichos enlaces insaturados, cuando se injertan al polímero, dan como resultado baja compatibilidad con la sangre.

De este modo, todos estos procedimientos son para inhibir la generación de radicales por medio de irradiación con radiación, y el material no un material resistente a radicales, de forma que no proporcionan una solución fundamental. De este modo, se demanda el desarrollo de un material compatible con la sangre que tenga elevada resistencia frente a radicales, con el cual no tenga lugar el deterioro anteriormente mencionado de la compatibilidad con la sangre, y que exhibe buena compatibilidad con la sangre incluso cuando el material se irradia con una dosis que es varias veces la dosis necesaria para la esterilización.

- 5 Bibliografía de patente 1: Documento JP-A-H9-323031
 Bibliografía de patente 2: Documento JP-B-2754203
 Bibliografía de patente 3: Documento JP-B-2672051
 10 Bibliografía de patente 4: Documento JP-B-3107983
 Bibliografía de patente 5: Publicación Internacional Republicada Japonesa N°. WO04-018085
 Bibliografía de patente 6: Documento JP-A-2000-296318
 Bibliografía de patente 7: Documento JP-A-2005-334319
 Bibliografía de patente 8: Documento JP-A-2005-342411
 15 Bibliografía de patente 9: Documento EP 06 72 424 A

Problemas que la invención pretende solucionar

La presente invención es para mejorar estos inconvenientes de la técnica anterior y para proporcionar un material cuya compatibilidad con la sangre no se vea deteriorada incluso si se almacena durante un largo período de tiempo, y para proporcionar uno de sus procedimientos de producción.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores han estudiado profundamente la consecución del objetivo anteriormente mencionado, para completar la presente invención. Es decir, la presente divulgación se logra por medio de las siguientes constituciones (1)-(16):

- 25 (1) un procedimiento para producir un material de base modificado, caracterizado por irradiar un material de base con una radiación durante el contacto del material de base con una solución acuosa de un alcohol o alcoholes monohídricos o una solución acuosa de un alcohol o alcoholes que no tienen más de 2 grupos hidroxilo y que tienen un peso molecular de menos de 2000, teniendo el alcohol no menos de 2 grupos hidroxilo siendo un monómero o un polímero y siendo uno que tiene uno o más átomos de carbono entre los átomos de carbono a los que el grupo hidroxilo está unido en el monómero o en cada monómero que constituye el polímero.
- 30 (2) El procedimiento para producir un material de base modificado, de acuerdo con (1), caracterizado porque el alcohol no tiene más de 3 grupos hidroxilo.
- (3) El procedimiento para producir un material de base modificado, de acuerdo con (1) o (2), caracterizado porque el material de base comprende un polímero que contiene un grupo éster.
- 35 (4) El procedimiento para producir un material de base modificado, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), caracterizado porque la solución acuosa de alcohol o alcoholes tiene una concentración del 0,0001 % en peso al 40 % en peso.
- (5) El procedimiento para producir un material de base modificado, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4), caracterizado porque la solución acuosa de alcohol o alcoholes y/o el material de base no contienen sustancialmente un polímero hidrosoluble.
- 40 (6) El procedimiento para producir un material de base modificado, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), caracterizado porque el polímero que contiene un grupo éster es un polímero metacrílico.
- (7) El procedimiento para producir un material de base modificado, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), caracterizado porque el polímero metacrílico es poli(metacrilato de metilo) o un derivado del mismo.
- 45 (8) Un material de base modificado después de esterilización por radiación, caracterizado porque el número de plaquetas humanas adheridas no es más de 20 plaquetas/(4,3 x 10³ μm²) y/o la relación de adsorción relativa de fibrinógeno no es más del 90 %, después de que el material modificado se irradie con rayos γ a una dosis de 25 kGy a 35 kGy en una condición tal que el material de base se sumerja en agua.
- (9) El material de base modificado de acuerdo con (8), caracterizado porque la base modificada comprende un grupo o grupos éster y un polímero que tiene un grupo o grupos hidrófobos.
- 50 (10) El material de base modificado de acuerdo con (8) o (9), caracterizado porque el grupo hidrófobo es un grupo alcano.
- (11) El material de base modificado de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (10), caracterizado porque el polímero es un derivado de poli(metacrilato de metilo).
- 55 (12) El material de base modificado de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (11), caracterizado porque el material de base modificado es uno para su uso médico.
- (13) El material de base modificado de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (12), caracterizado porque el material de base modificado es una parte o partes que constituyen un módulo para la purificación de sangre.
- (14) El material de base modificado de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (13), caracterizado porque el material de base modificado es una membrana de fibra hueca.
- 60 (15) El material de base modificado de acuerdo con uno cualquiera de (8) a (13), caracterizado porque el material de base modificado es una membrana de separación.

(16) El material de base modificado de acuerdo con uno cualquiera de (13) a (15), caracterizado porque el módulo para la purificación de sangre es un riñón artificial.

Efecto de la invención

5 Por medio de la presente invención, se puede proporcionar un material cuya compatibilidad con la sangre no se vea deteriorada incluso si se almacena durante un largo tiempo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una realización de un riñón artificial usado en la presente invención.
La Figura 2 muestra un espectro de RMN ¹³C.

Descripción de los símbolos

- 10 1. colector en el lado de la arteria
- 2. colector en el lado de la vena
- 3. entrada de sangre
- 4. salida de sangre
- 5. membranas de fibra huecas
- 15 6. sangre
- 7. carcasa del módulo
- 8. entrada de dializado
- 9. salida de dializado
- 10. parte encapsulada
- 20 11. circuito de sangre

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se caracteriza por irradiar un material de base usado para instrumentos médicos, especialmente un material de base que comprende un polímero que contiene un grupo éster, con una radiación durante el tiempo que el material de base está en contacto con una solución acuosa de un alcohol específico. Como radiación, se puede emplear rayos-α, rayos-β, rayos-γ, rayos-X, luz ultravioleta, haz de electrones. Es necesario esterilizar los instrumentos médicos tales como riñones artificiales. En los últimos años, la esterilización por radiación se usa ampliamente debido a la baja toxicidad residual y simplicidad y, de manera apropiada, se usan rayos-γ y haz de electrones. De este modo, dado que la esterilización se lleva a cabo de forma simultánea aplicando el procedimiento de la presente invención, es preferible aplicar la presente invención a los materiales de base para los instrumentos médicos.

Como dosis empleada para la esterilización de instrumentos médicos, se dice que una dosis de 15 kGy a 35 kGy es apropiada. Dado que el material de base modificado de acuerdo con la presente invención es excelente en cuanto a resistencia a radicales, incluso si el material de base modificado tras la esterilización por radiación se sumerge en agua y se irradia de nuevo con rayos-γ a una dosis de 25 kGy a 35 kGy, el material de base modificado mantiene buena compatibilidad con la sangre. La expresión "buena compatibilidad con la sangre" significa en la presente memoria que el material de base modificado tiene un número de plaquetas humanas adheridas de no más de 20 plaquetas/(4,3 x 10³ μm²), preferiblemente no más de 15 plaquetas/(4,3 x 10³ μm²), aún más preferiblemente no más de 10 plaquetas/(4,3 x 10³ μm²) y/o una relación relativa de adsorción de fibrinógeno no mayor de un 90 %, preferiblemente no mayor de un 70 %, aún más preferiblemente no mayor de un 50 %.

40 El número de plaquetas humanas adheridas en la presente memoria significa el valor medidos por medio del procedimiento siguiente:

Se une una muestra a medir al interior de un tubo cilíndrico cuya parte inferior tiene un diámetro de aproximadamente 18 mm. Se añade heparina de sodio al tubo cilíndrico a una concentración de 50 U/ml, y después se añade 1 ml de sangre venosa de un individuo normal, seguido de agitación de la mezcla resultante a 37 °C durante 1 hora (esta operación se comienza preferiblemente dentro de 10 minutos a partir de la recogida de la sangre). Después se fijan los componentes de la sangre con solución salina fisiológica que contiene glutaraldehído, y se seca después la mezcla resultante a presión reducida durante 10 horas tras lavar la muestra con agua destilada. Se forma una película fina de platino-paladio en las membranas de fibra huecas por medio de bombardeo para obtener una muestra, y se observan las superficies internas de las membranas con un microscopio electrónico

de barrido de emisión de campo (el aumento es preferiblemente de 1500), seguido de cuenta del número de plaquetas adheridas en un campo visual ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). La media de los números de las plaquetas adheridas contadas en diferentes campos visuales 10 se define como el número de plaquetas adheridas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$);

La relación relativa de adsorción de fibrinógeno se mide por medio del siguiente procedimiento:

- 5 Tras poner en contacto la muestra con una solución de fibrinógeno en PBS, se marca el fibrinógeno adsorbido con un anticuerpo de fibrinógeno anti-humano marcado con HRP, y se colorea el resultante con una solución de TMB. Dado que la reacción de coloreado transcurre con el tiempo, la reacción se detiene con ácido clorhídrico 1 N al tiempo que se observa el coloreado. Después se mide la absorbancia a 450 nm.

- 10 A 97 partes en peso de cloroformo, se añaden 1 parte en peso de iso-poli(metacrilato de metilo) y 2 partes en peso de syn-poli(metacrilato de metilo) y se disuelve a temperatura ambiente para obtener una solución para formación de una película. Sobre una placa de Petri de vidrio (diámetro: 90 mm), se vierte la solución obtenida para la formación de una película. Se deja la solución en reposo durante la noche a temperatura ambiente, evaporándose de este modo el cloroformo, para formar una película. Posteriormente, se despega la película de la placa de Petri para obtener una película de poli(metacrilato de metilo). La relación relativa de adsorción se define como la relación
15 relativa (%) de la absorbancia de la muestra que se toma como un 100 de la absorbancia de la película obtenida sumergiendo la película de poli(metacrilato de metilo) obtenida de este modo en agua desaireada e irradiando la película con rayos- γ a una dosis de 25 kGy.

Los detalles de los procedimientos de medición del número de plaquetas humanas adheridas y la relación relativa de adsorción de fibrinógeno se describen a continuación en los Ejemplos.

- 20 El motivo por el cual el procedimiento de evaluación de la resistencia frente a radicales, en el que se irradia el material de base modificado con rayos- γ al tiempo que se sumerge el material de base modificado en agua, es excelente es que las condiciones son más severas en los casos en los que se irradia el material de base en el aire. Es decir, esto es porque para la desnaturalización del material, el efecto indirecto a través de los radicales de hidroxilo generados a partir de las moléculas de agua ambiente es mayor que el efecto directo a través de los radicales generados en el propio material por la elevada energía de los rayos- γ .
25

- La expresión "material de base modificado" tal y como se usa en la presente memoria significa un material polimérico moldeado sintetizado para lograr una excelente compatibilidad con la sangre o un material polimérico moldeado o similar cuya superficie se somete a una reacción o cuya superficie tiene un revestimiento para lograr una buena compatibilidad con la sangre. Los ejemplos de su forma incluyen, pero no de forma limitante, fibras, películas, resinas, membranas de separación.
30

El material de base modificado de acuerdo con la presente invención tiene grupos éster en su cadena principal y/o cadena(s) lateral(es) y preferiblemente comprende un polímero que tiene grupo(s) hidrófobo(s) como constituyente.

- Para favorecer la compatibilidad con la sangre del material de base modificado de acuerdo con la presente invención, se prefiere la existencia de un polímero que contenga grupo(s) éster. Es decir, el grupo éster es un grupo funcional hidrófilo y la capa de hidratación se forma alrededor del mismo. Generalmente, se piensa que el motivo por el cual las plaquetas se adhieren fuertemente al material hidrófilo es que se forma una capa de hidratación sobre la superficie del material. Se sabe que el agua que hidrata dicho material de base incluye dos tipos de agua, es decir, agua denominada agua no apta para congelación que interacciona fuertemente con el material y que no experimenta congelación incluso si se enfría hasta aproximadamente -80°C , y agua ligada apta para congelación cuya interacción es relativamente débil y que se somete a reacción de intercambio con el agua libre bruta. Se sabe que entre los materiales hidrófilos, la superficie de los materiales que tiene una gran cantidad de agua ligada apta para congelación es una superficie dinámica sobre la cual tiene lugar, de forma continua, la reacción de intercambio entre el agua ligada y el agua libre bruta, de manera que las plaquetas se adhieren fuertemente a la misma. Se dice que la interacción entre el grupo éster y las moléculas de agua es más débil que la interacción entre el grupo amida o el grupo hidroxilo y el agua. Es decir, se piensa que la superficie del material puede estar cubierta por agua ligada apta para congelación debido a los grupos éster.
35
40
45

- Aunque el motivo detallado por el cual el material de base modificado de acuerdo con la presente invención tiene elevada resistencia frente a radicales no está claro, se piensa que la existencia de grupos hidrófobos es importante. Es decir, incluso si el polímero se somete a desnaturalización tal como descomposición por medio de irradiación con rayos- γ , el estado en el que los grupos éster están expuestos al agua en la superficie se puede conservar por medio de la interacción entre los grupos hidrófobos.
50

- También se conoce un procedimiento, en el que se forma una capa difusa de polímero soluble en agua sobre la superficie del material, exhibiendo de este modo buena compatibilidad con la sangre. En este caso, también, se dice que las plaquetas o similares se adhieren fuertemente debido a que la superficie es una superficie dinámica, debido a los movimientos moleculares del polímero soluble en agua en la superficie del material.
55

No obstante, en la presente invención, en los casos en los que la cantidad de dicho polímero soluble en agua se mezcla en la película de base modificada, no se obtiene resistencia frente a radicales. Se piensa que su motivo es el

siguiente: en los casos en los que el polímero soluble en agua se reticula por medio de radiación, los movimientos moleculares disminuyen, lo cual conduce al deterioro de la compatibilidad con la sangre. Además, si se degrada el polímero soluble en agua por medio de la radiación, se forman defectos en la capa de difusión, lo cual conduce al deterioro de la compatibilidad con la sangre. Además, debido a que la molécula es grande, incluso si tiene lugar una reacción tal como una reticulación únicamente en punto cualquiera, su influencia concreta global es grande. Es decir, se puede decir que la fase difusa de polímero soluble en agua es sensible a la radiación. De este modo, no se puede obtener resistencia frente a radicales en aquellos casos en los que se mezcla una gran cantidad de polímero soluble en agua en el material modificado, presumiblemente porque el polímero soluble en agua cubre los grupos éster.

De este modo, en la presente invención, es preferible que el polímero soluble en agua no esté presente, sustancialmente, en el material de base modificado. El término "sustancialmente" significa en la presente memoria que el polímero soluble en agua no afecte a la resistencia frente a radicales, y se permite la presencia de una pequeña cantidad de polímero soluble en agua. Aunque el contenido de polímero soluble en agua en el material de base varía dependiendo del tipo de polímero soluble en agua y polímero que contiene el(los) grupo(s) éster, de manera que el contenido no se puede generalizar, dicho contenido no es mayor de un 5 % en peso, preferiblemente no mayor de un 1 % en peso, todavía más preferiblemente no mayor de un 0,1 % en peso.

La expresión "polímero soluble en agua" significa en la presente memoria tener una solubilidad en agua a 25 °C preferiblemente no menor de un 0,01 % en peso, más preferiblemente no menor de un 0,1 % en peso, de forma que la sustancia tenga un peso molecular no menor de 2000. Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen polivinilpirrolidona, polietilén glicoles, poli(alcohol vinílico).

En el material de base modificado de acuerdo con la invención, como ejemplos de polímeros que contiene grupos éster, los ejemplos de polímeros que contienen grupos éster en su cadena principal incluyen poliésteres; polímeros basados en ácido tereftálico tales como poli(tereftalato de etileno, polimetiltereftalato y poli(tereftalato de butileno); poli(ácido láctico); poli(succinato de butileno); poli caprolactona. Los ejemplos de polímeros que tienen grupos éster en sus cadenas laterales incluyen polímeros de origen natural tales como poliamino ácidos, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa; polímeros vinílicos tales como poli(acetato de vinilo) y poli(metacrilato de metilo); polímeros metacrílicos y acrílicos tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de propilo), metacrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de 2-etilhexilo. El polímero que contiene grupo éster puede ser un derivado tal como un copolímero o injerto con otro monómero, con tal de que contenga las unidades tales como las mencionadas con anterioridad. El material de base que comprende dicho polímero que contiene un grupo éster puede comprender el polímero mencionado anteriormente de forma individual o puede comprender una mezcla de polímeros.

El material de base modificado de la presente invención se caracteriza por que comprende un polímero al cual (a) se une(n) un(unos) grupo(s) hidrófobo(s), además de al polímero que contiene grupo éster. Como grupo hidrófobo, se prefieren grupos (alcano) de hidrocarburo saturado, y se prefieren especialmente grupos que de hidrocarburo saturado que tienen no menos de dos átomos carbono. Por una parte, dado que el resto hidrófobo queda expuesto a la superficie si el número de carbonos es elevado, el número de carbonos no es mayor de 12, preferiblemente no mayor de 18, todavía más preferiblemente no mayor de 4. El grupo de hidrocarburo puede ser lineal o ramificado. No obstante, los grupos de hidrocarburo que tienen enlace(s) insaturado(s) puede activar la sangre. Además, dado que el enlace puede generar radicales, y la resistencia frente a los radicales no es elevada, no se prefieren los grupos de hidrocarburo tienen un enlace(s) insaturado(s).

Un ejemplo del procedimiento para introducir el(los) grupo(s) hidrófobo(s) es el procedimiento en el que el(los) monómero(s) hidrófobo(s) y el(los) monómero(s) que contienen grupo éster se copolimerizan. Por ejemplo, por medio de polimerización de metacrilato de metilo y etileno, se puede obtener un copolímero de poli(metacrilato de metilo) y polietileno. Aunque la relación de composición del copolímero no se puede generalizar, ya que varía dependiendo de los tipos de monómeros, el porcentaje de grupo(s) hidrófobo(s) con respecto a grupo(s) éster no es mayor de un 50 % en moles, preferiblemente no es mayor de un 10 % en moles, todavía más preferiblemente no es mayor de un 1 % en moles. Por ejemplo, en el caso de un copolímero entre metacrilato de metilo y etileno, el porcentaje de etileno con respecto a metacrilato de metilo no es preferiblemente mayor de un 20 % en moles.

Otro ejemplo del procedimiento para introducir el(los) grupo(s) hidrófobo(s) es el procedimiento en el que se introduce(n) un grupo(s) hidrófobo(s) en el polímero que contiene grupo éster. En este caso, los sitios en los cuales se une(n) el(los) grupo(s) hidrófobo(s) no están restringidos, y se puede(n) unir a la cadena principal de polímero o se pueden unir a la(s) cadena(s) lateral(es). Además, puede existir un resto de engarce tal como un grupo éter entre el grupo hidrófobo y el polímero. Por ejemplo, se pueden introducir grupos etoxi en el poli(acrilato de metilo) por medio de mezcla de poli(acrilato de metilo) y peróxido de dietilo, y permitiendo la reacción de los mismos a temperatura elevada y bajo presión elevada. En general, se emplea más preferiblemente la polimerización de injerto que la copolimerización, debido a que es probable que las propiedades fisicoquímicas de la cadena principal permanezcan. Aunque el(los) grupo(s) hidrófobo(s) en el polímero aumenta(n) la resistencia frente a radicales, si su porcentaje es demasiado grande, la naturaleza hidrófila de la superficie disminuye, y la compatibilidad con la sangre también disminuye de forma consiguiente. Por tanto, aunque el porcentaje del(de los) grupo(s) hidrófobo(s) no se puede generalizar ya que varía dependiendo de los tipos de cadena principal polimérica y el(los) grupo(s) hidrófobo(s), en los casos en los que el polímero contenga grupo(s) éster, el porcentaje de grupo(s) hidrófobo(s) con

respecto a grupo(s) éster no es mayor de un 80 % en moles, preferiblemente no es mayor de un 20 % en moles, aún más preferiblemente no es mayor de un 5 % en moles.

Otro procedimiento para introducir el(los) grupo(s) hidrófobo(s) en el polímero es un procedimiento que usa polimerización de injerto por radiación. Por ejemplo, preferiblemente se emplea(n) un alcohol(es) como compuesto(s) que proporciona(n) el(los) grupo(s) de hidrocarburo saturado, y el(los) alcohol(es) puede estar injertado en el polímero sumergiendo el material de base que contiene el grupo éster en una solución acuosa del(de los) alcohol(es) e irradiando el material de base con una radiación. Este procedimiento es especialmente preferido debido a que es simple. De este modo, por medio de la modificación del material de base con radiación, se puede obtener un material de base modificado que tiene elevada resistencia frente a radicales, generándose los radicales por medio de rayos- γ .

Entre los alcoholes que tienen no menos de dos grupos hidroxilo, tales como etilen glicol y glicerina, en cuyos átomos de carbono a los cuales se unen los grupos hidroxilo, respectivamente, son adyacentes unos a otros, es probable que se genere(n) un enlace(s) por medio de la radiación. Esto es presumiblemente porque es probable que se generen los radicales sobre el átomo de carbono en el que se une el grupo hidroxilo, y es probable que se genere un enlace insaturado si los átomos de carbono a los cuales se unen los grupos hidroxilo, respectivamente, se encuentran en posición adyacente.

Cuando el(los) grupo(s) de hidrocarburo que tiene(n) enlace(s) insaturado(s) se injerta(n) en el polímero, no solo se deteriora la compatibilidad con la sangre, sino también la resistencia a radicales es pobre, ya que es probable que se generen radicales debido a la escisión del(de los) enlace(s) insaturado(s), como se ha descrito con anterioridad.

Por tanto, como alcohol, preferentemente se emplean alcoholes monohídricos y alcoholes que tienen no menos de 2 grupos hidroxilo y que tienen uno o más átomos de carbono entre los átomos de carbono a cada uno de los cuales se encuentra unido el grupo hidroxilo, y se prefieren los alcoholes monohídricos. Además, si el alcohol tiene no menos de 4 grupos hidroxilo, debido a que aumenta el número de sitios en los cuales se generan los radicales, se piensa que la probabilidad de formación de enlaces insaturados aumenta. Por tanto, preferentemente se emplean los alcoholes que tienen no más de 3 grupos hidroxilo.

Los ejemplos específicos de alcoholes monohídricos incluyen alcoholes primarios tales como metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-hexanol; y alcoholes dihídricos y trihídricos tales como isopropanol y t-butanol. Los ejemplos de alcoholes que tienen no menos de 2 grupos hidroxilo incluyen 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, pentaeritritol. La clase de alcohol (ya sea alcohol primario, secundario o terciario) no está limitada.

Si la concentración de alcohol de la solución acuosa de alcohol es demasiado baja, puede suceder que la reacción de injertado no tenga lugar de forma sencilla. Por otra parte, si la concentración de alcohol es demasiado elevada, la reacción entre las moléculas de alcohol tienen lugar de manera que puede suceder que la reacción de injertado en el polímero no tenga lugar de forma sencilla. Por tanto, la concentración de solución acuosa de alcohol es preferentemente no menor de un 0,0001 % en peso, más preferentemente no menor de un 0,001 % en peso. Por otra parte, la concentración preferentemente no es mayor de un 40 % en peso, más preferentemente no es mayor de un 10 % en peso, todavía más preferentemente no es mayor de un 0,1 % en peso.

Como peso molecular del alcohol, si el peso molecular es grande, el alcohol injertado puede cubrir los grupos éster en la superficie del material. Por tanto, no se prefiere el uso de un alcohol de peso molecular elevado tal como poli(alcohol vinílico), poli(alcohol alílico). De este modo, el peso molecular del alcohol es preferentemente menor de 2000, más preferentemente no mayor de 200. En casos en los que el peso molecular del alcohol tiene una distribución, el peso molecular significa el peso molecular medio expresado en peso. El peso molecular se puede determinar por medio del uso de un espectrómetro de masas o cromatografía de permeabilidad de gel.

En los casos en los que el polímero soluble en agua anteriormente descrito está presente en la solución acuosa de alcohol, el polímero soluble en agua puede injertarse en la superficie del material para cubrir los grupos éster. Por tanto, si el polímero soluble en agua está presente en la solución acuosa de alcohol, no se puede obtener el efecto para modificar el material de base en la presente invención. No obstante, el polímero soluble en agua puede estar presente en una cantidad que no afecte negativamente al efecto de la presente invención. Aunque la concentración del polímero soluble en agua difiera dependiendo del tipo de polímero soluble en agua y el polímero que contiene el grupo éster, y por tanto no se pueda generalizar, no es más de 100 ppm en peso, preferentemente no más de 100 ppm en peso, aún más preferentemente no más de 1 ppm en peso.

Como radiación usada para la reacción de injertado, se emplea rayos- α , rayos- β , rayos- γ , rayos-X, luz ultravioleta, haz de electrones o similares, como se ha mencionado anteriormente. Como dosis para la radiación, se requiere una energía para iniciar la reacción de injertado. La dosis de radiación con la cual tiene lugar la reacción de injertado difiere dependiendo del alcohol y la estructura del polímero a injertar. De este modo, aunque no se puede generalizar la dosis necesaria, en la mayoría de los casos, se prefiere una dosis no menor de 5 kGy, más preferentemente no menor de 15 kGy. Por otra parte, si la dosis de radiación es demasiado elevada, pueden tener lugar reacciones secundarias diferentes de la reacción de injertado. Por tanto, la dosis de radiación es preferentemente no mayor de 50 kGy, más preferentemente no mayor de 35 kGy.

El polímero que contiene el grupo éster al cual se puede aplicar el procedimiento de injertado del(de los) alcohol(es) por medio de radiación no está restringido, y el procedimiento se puede aplicar a poliésteres; polímeros basados en ácido tereftálico tales como poli(tereftalato de etileno), poli(tereftalato de trimetilo) y poli(tereftalato de butileno); poli(ácido láctico); poli(succinato de butileno); poli caprolactona; polímeros vinílicos tales como poli(acetato de vinilo) y poli(acrilato de metilo); macromoléculas de origen natural tales como poli amino ácidos, diacetato de celulosa y triacetato de celulosa; y polímeros metacrílicos y acrílicos tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de propilo), metacrilato de 2-hidroxietilo y acrilato de 2-etilhexilo. Entre estos, los polímeros que se degradan por medio de radiación se emplean de forma especialmente preferida debido a que la eficacia de injertado del(de los) alcohol(es) es elevada. Los ejemplos de dichos polímeros incluyen poli(ácido láctico), poli(succinato de butileno), policaprolactona, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo) y poli(metacrilato de propilo). A la vista de la disponibilidad y, se emplea de forma especialmente preferida poli(metacrilato de metilo).

Dada la posibilidad de que la compatibilidad con la sangre del material de base modificado de la presente invención se vea deteriorada es baja si se almacena durante largo tiempo, puede usarse de manera apropiada en instrumentos médicos. Debido a que la adsorción de las sustancias orgánicas y al material que tiene un elevada compatibilidad con la sangre es pequeña, el material de base modificado se puede también usar de forma apropiada en membranas de separación para el tratamiento de agua, instrumentos para experimentos biológicos, birreactores, motores moleculares, DDSs (sistemas de administración de fármacos), microplacas para proteínas, microplacas de ADN y biosensores, o partes de analizadores, películas anti-obstrucción, resinas anti-obstrucción y. Debido a que la tecnologías de la presente invención se puede aplicar a los polímeros metacrílicos, puede aplicarse de manera apropiada a películas anti-obstrucción y resinas anti-obstrucción que requieren transparencia y propiedad anti-obstrucción.

Entre los instrumentos médicos, aquellos en los que el material de base modificado puede usarse de forma apropiada incluyen membranas de separación para uso médico, vasos sanguíneos artificiales, catéteres, bolsas de sangre, lentes de contacto, lentes intraoculares, utensilios de uso quirúrgico, módulos para la purificación de sangre y.

Los módulos para la purificación de sangre son módulos que tiene una función para retirar residuos y sustancias tóxicas en la sangre por medio de adsorción, filtración y/o difusión cuando se hace circular la sangre *ex vivo*, y sus ejemplos incluyen riñones artificiales y columnas de adsorción de exotoxinas.

La forma de la membrana de separación presente en los módulos para purificación de sangre no está restringida, y puede estar en forma de membrana lisa, membrana de fibras huecas o. A la vista de la eficacia de tratamiento, es decir, para obtener una gran área superficial que está en contacto con la sangre, la membrana está preferentemente en forma de membrana de fibras huecas. Esto es, el material de base modificado de la presente invención se puede usar de forma apropiada como material de base para uso médico. El material de base para uso médico es uno que está en contacto con los componentes originales del cuerpo vivo, tal como sangre o fluido corporal, y preferentemente tiene una elevada compatibilidad con la sangre y seguridad. La expresión "material de base para uso médico" en la presente memoria significa un miembro que constituye un instrumento médico.

Existen diversos procedimientos para producir módulos para la purificación de sangre de acuerdo con la presente invención dependiendo de su uso, y el procedimiento se puede agrupar en una etapa de producción de una membrana de separación para purificación de sangre, y una etapa para la incorporación de la membrana de separación en un módulo. En los casos en los que el material de base de acuerdo con la presente invención es una membrana de separación, tras sintetizar un polímero que tiene un(unos) grupo(s) éster en su cadena principal y/o en su(s) cadena(s) lateral(es) y que tiene un(unos) grupo(s) hidrófobo(s), el polímero se puede moldear en una membrana de separación. Alternativamente, tras el modelo de una membrana de separación, los grupos hidrófobos se pueden injertar en la membrana de separación utilizando la reacción de injertado por medio de irradiación de la membrana con una radiación. Es preferible el uso de la reacción de injertado ya que se puede llevar a cabo la esterilización simultáneamente con la reacción de injertado. Es decir, en los casos en los que se usa un alcohol como compuesto que proporciona grupos hidrófobos, el módulo se puede llenar con el alcohol tras la incorporación de la membrana de separación en el módulo, y la membrana se puede irradiar con una radiación. Se prefiere llevar a cabo la irradiación con radiación tras la modularización porque la esterilización se puede llevar a cabo de forma simultánea. No obstante, si la concentración de alcohol es elevada, puede quedar alcohol que no ha reaccionado en el producto final. Por tanto, la concentración de alcohol es no mayor de un 1 % en peso, preferentemente no mayor de un 0,5 % en peso, todavía más preferentemente no mayor de un 0,1 % en peso. Por otra parte, la concentración de alcohol es preferentemente no menor de un 0,0001 % en peso, preferentemente no menor de un 0,001 % en peso como se ha descrito anteriormente (el límite superior es diferente del descrito anteriormente porque los casos en los que la esterilización de instrumentos médicos se lleva a cabo de forma simultánea se describen en la presente memoria).

Un ejemplo de procedimiento para producir el módulo de membrana de fibras huecas usado para riñones artificiales se describe a continuación. Los procedimientos para producir membranas de fibras huecas presentes en los riñones artificiales incluyen los siguientes procedimientos: es decir, se añaden 5 partes en peso de iso-poli(metacrilato de metilo) y 20 partes en peso de syn-poli(metacrilato de metilo) a 75 partes en peso de dimetilsulfóxido, y se disuelven en ello con calor para obtener un líquido formador de membrana. El líquido formador de membrana obtenido de este

modo se somete a extrusión a partir de una boquilla con filtro cilíndrica coaxial de tipo orificio, y se introduce el material sometido a extrusión en un baño de coagulación que contiene un 100 % de agua tras hacer pasar 300 mm en el aire, pudiéndose obtener de este modo una membrana de fibras huecas. En este caso, como gas introducido en el interior de las fibras, se usa nitrógeno seco.

- 5 El procedimiento para la incorporación de la membrana de fibras huecas en el módulo no está restringido, y uno de sus ejemplos es el siguiente: en primer lugar, la membrana de fibras huecas se corta en piezas que tienen una longitud deseada, y se forman manojos de un número deseado de fibras obtenidas, seguido de colocación del manajo resultante en una carcasa cilíndrica. A continuación, se tapan ambos extremos de la carcasa con tapas temporales, y se introduce el material de encapsulado en ambas partes terminales de las membranas de fibras huecas. En este caso, un procedimiento en el que el material de encapsulado se introduce al tiempo que se hace rotar el módulo con una centrífuga es un procedimiento preferido debido a que el material de encapsulado se envasa de manera uniforme. Una vez que el material de encapsulado ha solidificado, se cortan ambas partes terminales de forma que ambos extremos de las respectivas fibras huecas queden abiertos, obteniéndose de este modo un módulo de membrana de fibras huecas.
- 10
- 15 Como radiación, se emplea rayos- α , rayos- β , rayos- γ , rayos-X, luz ultravioleta, haz de electrones o similares. Es preciso esterilizar los instrumentos tales como riñones artificiales. En los últimos años, la esterilización por radiación se usa ampliamente debido a la baja toxicidad y simplicidad, y de manera apropiada se emplean rayos- γ y haz de electrones. De este modo, debido a que la esterilización se lleva a cabo de forma simultánea aplicando el procedimiento de la presente invención, es preferible aplicar la presente invención a materiales de base usados en los instrumentos médicos. Por ejemplo, para esterilizar un módulo para purificación de sangre con rayos- γ , se prefiere una dosis de radiación no inferior a 15 kGy. Debería apreciarse, no obstante, en los casos en los que se usa el material de forma que no se requiere esterilización, la dosis no se encuentra restringida a este valor.
- 20

Una realización de la estructura básica de un riñón artificial que usa el módulo de membrana de fibras huecas obtenida de este modo se muestra en la Figura 1. En una carcasa 7 de módulo cilíndrico, se inserta un haz de membranas 5 de fibras huecas, y se sellan ambas partes terminales de las fibras huecas con las partes encapsuladas 10. La carcasa 7 está provista de una entrada 8 y una salida de dializado 9, y el dializado, la solución salina fisiológica, el agua filtrada o se hacen pasar a través de la parte exterior de las membranas 5 de fibras huecas. Los extremos de la carcasa 7 están provistos de un cabezal 1 en el lado de la arteria y un cabezal 2 en el lado de la vena, respectivamente. Se introduce la sangre 6 a través de una entrada de sangre 3 formada en el cabezal 1 en el lado de la arteria y se guía al interior de las membranas 5 de fibras huecas por medio del cabezal 1 en el lado de la arteria que tiene una forma de embudo. La sangre 6 tras haber sido filtrada a través de las membranas 5 de fibras huecas se reúne por medio del cabezal 2 en el lado de la vena, y se descarga a través de la salida de sangre 4. Se conecta un circuito de sangre 11 hasta la entrada de sangre 3 y la salida de sangre 4.

25

30

Ejemplos

- 35 A continuación se describe la presente invención con más detalle por medio de los ejemplos. No obstante, la presente invención no está restringida a los ejemplos.

1. Preparación del Material de Base

(1) Módulo de Membranas de Fibras Huecas

Se añadieron cinco partes en peso de iso-poli(metacrilato de metilo) y 20 partes en peso de syn-poli(metacrilato de metilo) a 75 partes en peso de dimetilsulfóxido, y se disolvieron en ello con calor para obtener un líquido formador de membrana. El líquido formador de membrana obtenido de este modo se sometió a extrusión a través un boquilla con filtro cilíndrica coaxial de tipo orificio, y se introdujo el material sometido a extrusión en una baño de coagulación que contenía un 100 % de agua tras hacer pasar 300 mm en el aire que tiene una atmósfera de zona seca, para obtener una membrana de fibras huecas. En este caso, como gas introducido en el interior de la fibra, se usó nitrógeno seco. El diámetro interno de la membrana de fibras huecas obtenida fue de 0,2 mm, y su espesor fue de 0,03 mm.

40

45

Se insertaron las 12.000 fibras huecas obtenidas en una carcasa de plástico cilíndrica que tenía entrada de dializado y salida de dializado como se muestra en la Figura 1, y se sellaron ambos extremos con resina de uretano, para preparar un módulo de membrana de fibras huecas para riñones artificiales, que tuvo un área de membrana de 1,6 m². El área de membrana es el valor calculado por medio de multiplicación del área superficial interna de la fibra hueca calculada a partir de su diámetro interno por el número de fibras y por la longitud de la cara terminal.

50

(2) Películas

Se prepararon películas a partir de poli(metacrilato de metilo) y poli(ácido láctico), respectivamente, por medio de procedimientos descritos a continuación. Debería apreciarse que las películas formadas a partir de un polímero diferente de estos polímeros se pueden preparar por medio de selección apropiada de un disolvente para la solución del polímero, y se puede llevar a cabo reducción de presión o calentamiento de forma que se evapore el disolvente.

55

(a) Película de poli(metacrilato de metilo)

5 A 97 partes en peso de cloroformo, se añadieron 1 parte en peso de iso-poli(metacrilato de metilo) y 2 partes en peso de syn-poli(metacrilato de metilo) y se disolvieron en cloroformo a temperatura ambiente para obtener una solución formadora de película. A una placa de Petri de vidrio (diámetro de 90 mm), se vertieron 10 g de esta solución formadora de película. Se dejó en reposo la solución durante la noche a temperatura ambiente para evaporar el cloroformo, formándose de este modo una película. La película a continuación se despegó de la placa de Petri para obtener una película de poli(metacrilato de metilo) para el ensayo de adhesión a plaqueta.

(b) Película de poli(ácido láctico)

10 A 97 partes en peso de cloroformo, se añadieron 1,5 partes en peso de poli(ácido D-láctico) (producido por Cargill Dow, peso molecular medio expresado en peso de 150.000) y 1,5 partes en peso de poli(ácido L-láctico) (producido por Funakoshi, peso molecular medio expresado en peso: 100.000) y se disolvieron en cloroformo a temperatura ambiente para obtener una solución formadora de película. Posteriormente, se repitieron las mismas operaciones que en (a) descrito anteriormente para obtener una película de poli(ácido láctico) para el ensayo de adhesión a plaqueta.

15 2. Procedimiento de Preparación de Material de Base Modificado

(1) Procedimiento para Producir Fibras Huecas Modificadas

20 Se disolvieron el alcohol o el polímero usados para la modificación en agua pura desaireada para obtener una solución acuosa. La expresión "agua desaireada" de la presente memoria significa el agua sometida a agitación durante 30 minutos a 1 hora a presión reducida en un valor de 500 a 760 mm de Hg a temperatura ambiente. El oxígeno disuelto en agua sirve como iniciador de radicales cuando se produce la irradiación con rayos- γ . Por tanto, el uso de agua que no se ha sometido a desaireación es una de las causas de fluctuación de los resultados de los experimentos posteriores, de forma que se debe prestar atención a ello.

25 Se introdujo la solución acuosa obtenida de este modo en un módulo de membranas de fibras huecas preparado en 1.(1) a través de la entrada de sangre 3, posteriormente se guió hasta la salida de dializado 9 a través de la salida de sangre 4, y se descargó desde la entrada de dializado 8, llenando de este modo el módulo de membranas de fibras huecas con la solución acuosa. El caudal de la solución acuosa es este momento fue de 450 ml/minuto, y el tiempo para hacer fluir la solución fue de 1 minuto. El módulo de membranas de fibras huecas resultante se irradió con rayos- γ a una dosis de 25 kGy para llevar a cabo de forma simultánea la modificación de la membrana de fibras huecas y la esterilización del módulo de membranas de fibras huecas.

30 Se llenó el módulo de membranas de fibras huecas con una solución acuosa de un 0,1 % en peso de $\text{CH}_3\text{-}^{13}\text{C}_2\text{-OH}$ marcado con ^{13}C por medio del procedimiento descrito anteriormente, y se irradió el módulo resultante con rayos- γ a una dosis de 25 kGy. Se cortaron las membranas de fibras huecas y se pesaron sus alícuotas de 2,0 g tras secado en un secador de vacío (producido por Tokyo Rikakikai). Las membranas de fibras huecas obtenidas de este modo se sumergieron en 50 ml de disolvente mixto de metanol:cloroformo = 4:1 (en volumen), y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. El residuo que no se disolvió se retiró, y se evaporó el disolvente para obtener un producto seco. El producto seco se disolvió en cloroformo deuterado (que contenía un 1 % de tetrametilsilano, producido por Sigma Aldrich Japan) y se llevó a cabo el análisis de RMN ^{13}C . Como se muestra en la Figura 2, se observaron picos de grupos alcano dentro del intervalo de 30 a 40 ppm, de forma que se confirmó que se logró la modificación. Por otra parte, se repitieron las mismas operaciones que se han descrito anteriormente sobre las membranas de fibras huecas obtenidas a partir del módulo de membranas de fibras huecas relleno con agua pura e irradiado con rayos- γ a una dosis de 25 kGy. Como resultado de ello, como se muestra en la Figura 2, no se observaron picos dentro del intervalo de 30 a 40 ppm.

(2) Procedimiento de Preparación de Películas Modificadas

45 Se disolvió el alcohol a usar para la modificación en agua pura desaireada para preparar la solución acuosa. Se sumergieron las películas preparadas en 1.(2) en la solución acuosa de alcohol y se irradiaron con rayos- γ a una dosis de 25 kGy. Las películas y el tubo de ensayo se lavaron con agua pura, y se secaron al aire.

3. Procedimientos de Medición y Procedimientos de Ensayo

50 Se proporcionaron dos muestras del material de base modificado para cada nivel. Una de las muestras no se irradió con rayos- γ en agua, y la otra muestra se irradió con rayos- γ en agua. Sometiendo ambas películas al ensayo de adhesión en plaqueta y ensayo de adhesión de fibrinógeno, se evaluaron la compatibilidad con la sangre y la resistencia a radicales del material de base modificado.

(1) Irradiación de rayos- γ en Agua

Tras lavar bien el material de base modificado tras la esterilización por radiación con agua, se sumerge el material de base modificado en agua desaireada.

En los casos en los que el material de base modificado fue las membranas de fibras huecas del módulo, se introdujo agua en el módulo procedente de la entrada de sangre 3, después se guió hasta la salida de dializado 9 a través de la salida de sangre 4, y se descargó a partir de la entrada de dializado 8, lavando de este modo las membranas de fibras huecas. El caudal fue de 450 ml/min, y el tiempo de lavado fue de 10 minutos. Posteriormente, se hizo fluir agua desaireada pura de la misma forma, rellenando de este modo el módulo de membranas de fibras huecas con agua pura desaireada. El caudal fue de 450 ml/min y el tiempo de flujo fue de 5 minutos.

En los casos en los que el material de base fue una película, se lavó la película 3 veces o más con agua en una cantidad de aproximadamente 100 veces el peso de la película por cada lavado. Posteriormente, se sumergió la película en agua pura desaireada.

El material de base modificado sumergido en agua como se ha descrito anteriormente se irradió con rayos- γ a una dosis de 25 kGy a 35 kGy.

En los casos en los que el material de base modificado tras la esterilización por radiación se somete a irradiación con rayos- γ en agua, es preferible llevar a cabo la irradiación con un año a partir de la esterilización. Además, la muestra que se somete al ensayo de adhesión de plaqueta o ensayo de adhesión de fibrinógeno es preferentemente uno que se somete a esterilización en un año a partir del ensayo.

(2) Procedimiento de Ensayo de Adhesión de Plaquetas

Se adhirió una cinta adhesiva de doble cara a un disco de poliestireno (en forma de película) que tenía un diámetro de 18 mm, y se adhirieron también las membranas de fibras huecas. Se cortaron las membranas de fibras huecas con forma semicilíndrica con una cuchilla de borde individual para exponer las superficies internas de las membranas de fibras huecas. En los casos en los que la muestra fue una película, se cortó ésta en un cuadrado con un tamaño de 3 a 5 mm, y se adhirió la película cortada al disco (si hubo alguna mancha, raya, pliegue o sobre la superficie de las membranas de fibras huecas o la película, las plaquetas se adhirieron a las misma, de manera que no fue posible obtener una evaluación correcta. De este modo, se debe prestar atención a ello).

Se unió el disco resultante a un tubo Falcon (marca registrada) cortado con forma cilíndrica (diámetro de 18 mm, N°. 2051), de manera que la superficie sobre la cual se adhirieron las membranas de fibras huecas estuvo ubicada en el interior del cilindro, y el hueco en la parte en la cual se unió el disco se cerró con película de parafina. Tras el lavado del interior del cilindro con solución salina fisiológica, se llenó el interior del cilindro con solución salina fisiológica. Se recogió sangre venosa a partir de un individuo normal, y se añadió a la misma una inyección de heparina de sodio (producida por Ajinomoto) de forma inmediata hasta una concentración de 50 U/ml. Tras descartar la solución salina fisiológica en el cilindro, se colocó 1,0 ml de sangre en el cilindro en 10 minutos desde la recogida de sangre, y se agitó la sangre a 37 °C durante 1 hora. Posteriormente, se lavaron las membranas de fibras huecas con 10 ml de solución salina fisiológica, y se fijaron los componentes de sangre con solución salina fisiológica que contenía un 2,5 % en volumen de glutaraldehído (producido por Nacalai Tesque), seguido de lavado de las membranas con 20 ml de agua destilada. Se secaron las membranas de fibra huecas lavadas a presión reducida durante 10 horas a temperatura normal a una presión absoluta de 66 Pa. Se adhirió el disco obtenido de este modo a la etapa de un microscopio electrónico de barrida con una cinta adhesiva de doble cara. Posteriormente, se formó una película fina de platino-paladio sobre las superficies de las membranas de fibras huecas o de la película por medio de metalizado por bombardeo para obtener una muestra. Se observaron las superficies internas de las membranas de las fibras huecas o la superficie de la película con un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (S800 producido por Hitachi) con un aumento de 1500, y se contó el número de plaquetas adheridas en un campo visual ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). Se contó el número de plaquetas adheridas en 10 campos visuales en la parte central de la dirección longitudinal de las fibras huecas o en la parte central de la película, y se definió su media como el número de plaquetas adheridas (plaquetas ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$)). Se observó la parte central debido a que es probable que se forme una agrupación sanguínea en las partes terminales de la dirección longitudinal de las fibras huecas y en las partes periféricas de la película.

En el ensayo de adhesión de plaquetas, se sometieron a ensayo un control positivo y un control negativo en cada experimento con el fin de comprobar si el ensayo se llevaba a cabo de forma apropiada o no. El control positivo es una muestra conocida como material al cual se adhiere un gran número de plaquetas. El control negativo es una muestra conocida como un material al cual únicamente se adhiere un pequeño número de plaquetas. Como control positivo, se emplean membranas de fibras huecas en "Filtzyer BG-1.6U", un riñón artificial producido por TORAY. Como control negativo, se emplean membranas de fibras huecas en riñón artificial PS-1.6UW producido por Kawasumi Laboratories. En las condiciones experimentales anteriormente descritas, únicamente cuando el número de plaquetas adheridas al control positivo no es menor de 40 (plaquetas/ $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$), y el número de plaquetas adheridas al control negativo no es mayor de 5 (plaquetas/ $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$), se adopta el valor medido. Si el número de plaquetas adheridas al control está fuera del intervalo anteriormente descrito, el ensayo se lleva a cabo de nuevo porque se piensa que la sangre no fue fresca o tuvo lugar una activación excesiva de la misma.

Si el número de plaquetas adheridas no es mayor de 20 (plaquetas/ $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$) en el presente experimento, se piensa que la compatibilidad con la sangre es buena.

(3) Procedimiento para Someter a Ensayo la Adsorción de Fibrinógeno**(a) Preparación de Muestra**

Debido a la absorción de fibrinógeno al recipiente, los resultados experimentales fluctúan. Por tanto, tras disolver el material de base modificado objeto de ensayo, la solución resultante se revistió directamente sobre la pared interna de un tubo Eiken (N.º 2, producido por Eiken Kizai).

Es decir, se disolvió el material de base modificado en un disolvente apropiado. Preferentemente, la concentración es de aproximadamente un 3 % en peso. Se revistió una resina epoxi en el interior del tubo Eiken, y se calentó en un horno a 80 °C durante 2 horas para curar-térmicamente la resina, seguido de enfriamiento de la resina. La parte revestida con la resina epoxi se revistió de nuevo con la solución del material de base modificado, y se calentó el producto resultante en un horno a 50 °C durante 2 horas para solidificar la solución, con el fin de obtener de este modo una muestra para el ensayo de adsorción de fibrinógeno.

(b) Medición de la Adsorción Relativa de Fibrinógeno

Se preparó una solución de fibrinógeno (fibrinógeno de procedencia humana, producido por Sigma Chemical) en PBS(-)(Dulbecco's PBS(-) polvo, producido por Nissui Pharmaceutical) que tenía una concentración de fibrinógeno de 1000 ng/ml. Se diluyó 10.000 veces un anticuerpo de fibrinógeno anti-humano marcado con HRP con una solución acuosa de Tween en PBS(-) (una solución preparada por medio de solución de 50 µl de monolaurato de polioxietileno sorbitán (20) (producido por Wako Pure Chemicals, correspondiente a Tween 20, una marca comercial de ICI) en 1l de PBS(-)).

A cada tubo de ensayo seco revestido con el respectivo material de base modificado, se añadieron 100 µl de cada solución de fibrinógeno en PBS(-), y se dejó reposar el producto resultante a temperatura ambiente durante 60 minutos. Cada tubo de ensayo se lavó después 5 veces con PBS(-) Tween. Después se añadieron 100 µl de cada uno de los anticuerpos anti-fibrinógeno marcados con HRP, y se dejó el producto resultante en reposo a temperatura ambiente durante otros 60 minutos. Cada tubo de ensayo se lavó de nuevo 5 veces con PBS(-) Tween, y se añadieron 100 µl de cada una de las soluciones de TMB (producido por Promega). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se añadieron 100 µl de cada HCl-1 N (producido por Sigma Aldrich Japan) al tiempo que se observaba el grado de coloración. Se transfirió la solución de muestra a una placa ELISA de 96 pocillos, y se midió la absorbancia a 450 nm con un lector de placas (tipo MPR-A4ii, producido por Tosoh Corporation). Una absorbancia elevada indica una gran cantidad de fibrinógeno adsorbido. La relación relativa de adsorción de fibrinógeno significa el porcentaje relativo (%) de absorbancia de la muestra que toma la absorbancia de una película como 100, siendo la película una película de poli(metacrilato de metilo) sumergida en agua pura desaireada e irradiada con rayos-γ a una dosis de 25 kGy.

(Ejemplo 1)

De acuerdo con los procedimientos descritos en 2.(1), se llevaron a cabo de forma simultánea la modificación y esterilización de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) en un módulo, usando una solución acuosa que contenía un 0,1 % en peso de etanol (en lo sucesivo denominada como "solución acuosa de etanol de 0,1 % en peso"). Posteriormente, se sustituyó la solución de etanol por agua pura y se irradió de nuevo el módulo con rayos-γ como se describe en 3.(1). La dosis de los rayos-γ fue de 28 kGy. Se sometieron las muestras antes y después de la sustitución con agua pura e irradiación con rayos-γ a ensayo de adhesión de plaquetas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno como se describe en 3.(1) y 3.(2), respectivamente.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con sangre y tuvo una excelente resistencia a radicales, conservando la elevada compatibilidad con sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo 2)

Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 1 excepto que se usó una solución acuosa de etanol de un 0,01 % en peso para el módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo), y se sometieron las membranas a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo 3)

Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 1 excepto que se usó una solución acuosa de n-hexanol de un 0,1 % en peso para el módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo), y se sometieron las membranas a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de

rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con la sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

5 (Ejemplo de Referencia 4)

Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 1 excepto que se usó una solución acuosa de 1,3-propanodiol de un 0,1 % en peso para el módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo), y se sometieron las membranas a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

10 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con la sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo 5)

15 Se preparó una película modificada por medio del uso de una solución acuosa de etanol de un 0,1 % en peso para una película de poli(metacrilato de metilo) de acuerdo con los procedimientos descritos en 2.(2). La sustitución con agua pura y la segunda irradiación con rayos-γ se llevaron a cabo como se ha descrito con anterioridad. Las muestras antes y después de la sustitución con agua pura y la irradiación con rayos-γ se sometieron a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y ensayo de adsorción de fibrinógeno.

20 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con la sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo de Referencia 6)

25 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 5 excepto que se usó una solución acuosa de 1,3-propanodiol de un 0,1 % en peso para una película de poli(metacrilato de metilo), y la película se sometió a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con la sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

30 (Ejemplo 7)

35 Se preparó una película modificada por medio del uso de una solución acuosa de etanol de un 0,1 % en peso para una película de poli(ácido láctico) de acuerdo con los procedimientos descritos en 2.(2). La sustitución con agua pura y la segunda irradiación con rayos-γ se llevaron a cabo como se ha descrito con anterioridad. Las muestras antes y después de la sustitución con agua pura y la irradiación con rayos-γ se sometieron a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y ensayo de adsorción de fibrinógeno.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con la sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo de Referencia 8)

40 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 7 excepto que se usó una solución acuosa de 1,3-propanodiol de un 0,1 % en peso para una película de poli(ácido láctico), y la película se sometió a ensayo de adhesión de plaquetas humanas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

45 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base modificado tuvo una elevada compatibilidad con la sangre y tuvo excelente resistencia frente a radicales, conservando buena compatibilidad con la sangre incluso tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo 9)

50 Se sometió un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) a ensayo de adhesión de plaquetas sin irradiación de rayos-γ. El número de plaquetas adheridas fue de 0,23 (plaquetas/4,3 x 10³ μm²), de forma que la película exhibió buena compatibilidad con la sangre. Dicho módulo que contenía membranas de fibras huecas se llenó con una solución acuosa de etanol de un 0,046 % en peso (0,01 mol/l) (producida por Aldrich) por

5 medio de introducción de la solución de etanol desde la entrada de sangre 3, guiando la solución hasta la salida de dializado 9 a través de la salida de sangre 4, y haciendo fluir la solución hasta la entrada de dializado 8. El módulo se irradió después con rayos- γ a una dosis de 27 kGy. Las fibras huecas del módulo se cortaron y se sometieron a ensayo de adhesión de plaquetas. Usando como control positivo "Filtrizer" BG-1.6U (lote de producto: 91110412), un riñón artificial producido por TORAY, y usando como control negativo el riñón artificial PS-1..6UW (lote de producto: 1Y7335) producido por Kawasumi Laboratories, se confirmó la validez del ensayo de adhesión de plaquetas. En los Ejemplos y Ejemplos Comparativos siguientes, se usaron muestras similares y se confirmó la validez del ensayo de adhesión de plaquetas. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Ejemplo 10)

10 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 9 excepto que se usó 2-propanol acuoso de un 0,060 % en peso (0,01 mol/l), y se sometió la película a ensayo de adhesión de plaquetas. La dosis de rayos- γ fue de 27 kGy. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Ejemplo Comparativo 1)

15 Se esterilizaron un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) de la misma forma que en 2.(1) descrito anteriormente, exceptuando que se usó agua pura en lugar de la solución acuosa de alcohol o polímero usada para la modificación por medio del procedimiento descrito en 2.(1). Posteriormente, la sustitución con agua pura se llevó a cabo por medio del procedimiento descrito anteriormente, y el módulo se irradió de nuevo con rayos- γ . Las muestras antes y después del tratamiento con agua pura e irradiación con rayos- γ se sometieron al ensayo de adhesión de plaquetas y ensayo de adsorción de fibrinógeno.

20 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base tuvo una pobre compatibilidad con la sangre.

(Ejemplo Comparativo 2)

25 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 1 exceptuando que se usó una solución acuosa de etilen glicol de un 0,1 % en peso para un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) y se sometieron las membranas al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos- γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base tuvo una pobre compatibilidad con la sangre.

(Ejemplo Comparativo 3)

30 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 1 exceptuando que se usó una solución acuosa de propilen glicol de un 0,1 % en peso para un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) y se sometieron las membranas al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos- γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

35 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, aunque el material de base tuvo una elevada compatibilidad con la sangre, el material modificado tuvo una pobre resistencia a radicales ya que no pudo conservar una buena compatibilidad con la sangre tras la segunda irradiación con rayos- γ .

(Ejemplo Comparativo 4)

40 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 1 exceptuando que se usó una solución acuosa de glicerina de un 0,1 % en peso para un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) y se sometieron las membranas al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos- γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, Es decir, el material de base tuvo una pobre compatibilidad con la sangre.

45 **(Ejemplo Comparativo 5)**

50 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 1 exceptuando que se usó una solución acuosa de poli(alcohol vinílico) de un 0,1 % en peso (producida por Aldrich, peso molecular medio expresado en peso: 10.000, unidades hidrófilas: un 80 %) para un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) y se sometieron las membranas al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos- γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, aunque el material de base tuvo una elevada compatibilidad con

la sangre, el material modificado tuvo una pobre resistencia a radicales ya que no pudo conservar una buena compatibilidad con la sangre tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo Comparativo 6)

5 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 1 exceptuando que se usó una solución acuosa de polivinilpirrolidona de un 0,1 % en peso (producida por BASF, peso molecular medio expresado en peso: 10.000) para un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) y se sometieron las membranas al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

10 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, aunque el material de base tuvo una elevada compatibilidad con la sangre, el material modificado tuvo una pobre resistencia a radicales ya que no pudo conservar una buena compatibilidad con la sangre tras la segunda irradiación con rayos-γ.

(Ejemplo Comparativo 7)

15 Se esterilizó una película de poli(metacrilato de metilo) de la misma forma que en 2.(1) descrito con anterioridad exceptuando que se usó agua pura en lugar de la solución acuosa de alcohol o polímero usada para la modificación por medio de los procedimientos descritos en 2.(1). Posteriormente, la sustitución con agua pura se llevó a cabo por medio del procedimiento descrito anteriormente, y la película se irradió de nuevo con rayos-γ. Las muestras antes y después de la sustitución con agua pura y la irradiación con rayos-γ se sometieron a ensayo de adhesión de plaquetas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base tuvo una buena compatibilidad con la sangre.

20 **(Ejemplo Comparativo 8)**

Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 7 exceptuando que se usó una solución acuosa de glicerina de un 0,1 % en peso para una película de poli(metacrilato de metilo) y se sometió la película al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base tuvo una pobre compatibilidad con la sangre.

(Ejemplo Comparativo 9)

30 Se esterilizó una película de poli(ácido láctico) de la misma forma que en 2.(1) descrito con anterioridad exceptuando que se usó agua pura en lugar de la solución acuosa de alcohol o polímero usada para la modificación por medio de los procedimientos descritos en 2.(1). Posteriormente, la sustitución con agua pura se llevó a cabo por medio del procedimiento descrito anteriormente, y la película se irradió de nuevo con rayos-γ. Las muestras antes y después de la sustitución con agua pura y la irradiación con rayos-γ se sometieron a ensayo de adhesión de plaquetas y a ensayo de adsorción de fibrinógeno.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base tuvo una pobre compatibilidad con la sangre.

(Ejemplo Comparativo 10)

35 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo Comparativo 9 exceptuando que se usó una solución acuosa de glicerina de un 0,1 % en peso para una película de poli(ácido láctico) y se sometió la película al ensayo de adhesión de plaquetas humanas y al ensayo de adsorción de fibrinógeno. La dosis de rayos-γ usada para irradiar las membranas de nuevo tras la sustitución con agua fue de 28 kGy.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Es decir, el material de base tuvo una pobre compatibilidad con la sangre.

40 **(Ejemplo Comparativo 11)**

45 Se llenó un módulo de membranas de fibras huecas de poli(metacrilato de metilo) con agua pura haciendo fluir el agua pura desde la entrada de sangre 3 hasta la salida de sangre 4, y después desde la salida de dializado 9 hasta la entrada de dializado 8. Posteriormente, el módulo se irradió con rayos-γ. La dosis de rayos-γ fue de 27 kGy. Las membranas de fibras huecas del módulo se cortaron y sometieron al ensayo de adhesión de plaquetas. Los resultados se muestran en la Tabla 1. El número de plaquetas adheridas fue muy grande, de forma que se apreció que la compatibilidad con la sangre se vio deteriorada por la modificación por medio de rayos-γ.

(Ejemplo Comparativo 12)

50 Se repitieron las mismas operaciones que en el Ejemplo 11 exceptuando que se usó piro-sulfito de sodio acuoso de un 0,19 % en peso (0,01 mol/l) (producido por Aldrich), y se sometió la película al ensayo de adhesión de plaquetas. La dosis de rayos-γ fue de 27 kGy. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 1

	Sustrato	Modificador y concentración de solución acuosa	Forma	Número de Plaquetas Adhéricas ¹⁾ (cuenta/4,3 x 10 ⁵ μm ²)			Relación Relativa de Adsorción de Fibrinógeno ²⁾ (%)	
				Antes de irradiación con rayos-γ en agua	Después de irradiación con rayos-γ en agua	Antes de irradiación con rayos-γ en agua	Después de irradiación con rayos-γ en agua	
Ejemplo 1	Poli(metacrilato de metilo)	Etanol 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	0,9	6,4	43	61	
Ejemplo 2	Poli(metacrilato de metilo)	Etanol 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	2,3	5,3	51	64	
Ejemplo 3	Poli(metacrilato de metilo)	n-hexanol 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	0,7	9,7	48	58	
Ejemplo 4 de Referencia	Poli(metacrilato de metilo)	1,3-propanodiol 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	3,7	12,3	64	69	
Ejemplo 5	Poli(metacrilato de metilo)	Etanol 0,1 % en peso	Película	1,1	4,8	44	53	
Ejemplo 6 de Referencia	Poli(metacrilato de metilo)	1,3-propanodiol 0,1 % en peso	Película	4,3	11,9	58	71	
Ejemplo 7	Poli(ácido láctico)	Etanol 0,1 % en peso	Película	1,1	6,2	55	60	
Ejemplo 8 de Referencia	Poli(ácido láctico)	1,3-propanodiol 0,1 % en peso	Película	2,3	9,8	67	74	
Ejemplo Comparativo 1	Poli(metacrilato de metilo)	Agua pura	Membrana de fibras huecas	> 100	> 100	101	> 130	
Ejemplo Comparativo 2	Poli(metacrilato de metilo)	Etilenglicol 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	22,5	> 100	97	> 130	
Ejemplo Comparativo 3	Poli(metacrilato de metilo)	Propilenglicol 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	6,24	> 100	80	> 130	
Ejemplo Comparativo 4	Poli(metacrilato de metilo)	Glicerina 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	> 100	> 100	> 130	> 130	
Ejemplo Comparativo 5	Poli(metacrilato de metilo)	Poli(alcohol vinílico) 0,1 % en peso	Membrana de fibras huecas	0,9	> 100	105	> 130	
Ejemplo Comparativo 6	Poli(metacrilato de metilo)	Poli(vinilpirrolidona 0,1 % en peso + etanol 0,1 % en peso)	Membrana de fibras huecas	1,2	> 100	80	> 130	
Ejemplo Comparativo 7	Poli(metacrilato de metilo)	Agua pura	Película	> 100	> 100	100	> 130	
Ejemplo Comparativo 8	Poli(metacrilato de metilo)	Glicerina 0,1 % en peso	Película	> 100	> 100	> 130	> 130	
Ejemplo Comparativo 9	Poli(ácido láctico)	Agua pura	Película	> 100	> 100	> 130	> 130	
Ejemplo Comparativo 10	Poli(ácido láctico)	Glicerina 0,1 % en peso	Película	> 100	> 100	> 130	> 130	

1) en la columna "Número de Plaquetas Adhéricas", "> 100" significa "más de 100".
 2) En la columna "Relación Relativa de Adsorción de Fibrinógeno", "> 130" significa que la absorbancia de la muestra es por encima del límite superior del intervalo de medición.

(Tabla 2) Resultados del Ensayo de Adhesión de Plaquetas

		Número de Plaquetas Adheridas
Ejemplo 9	Etanol (0,01 mol/l)	0,27
Ejemplo 10	2-propanol (0,01 mol/l)	0,32
Ejemplo Comparativo 11	Ninguno (agua)	40,8
Ejemplo Comparativo 12	Pirosulfito de sodio (0,01 mol/l)	15,8

REIVINDICACIONES

1. Un material de base modificado después de la esterilización por radiación, **caracterizado porque** el número de plaquetas humanas adheridas no es más de 20 plaquetas/(4,3 x 10³ μm²) después de que dicho material modificado se irradie con rayos γ a una dosis de 25 kGy a 35 kGy en una condición tal que el material de base se sumerja en agua y/o la relación de adsorción relativa de fibrinógeno no es más del 90 %; dicha base modificada comprende un polímero que contiene grupo(s) éster que tiene(n) grupo(s) hidrófobo(s) que está(n) unidos al polímero que contiene grupo(s) éster; y que el porcentaje de grupo(s) hidrófobo(s) con respecto al(a los) grupo(s) éster no es mayor de un 80 % en moles, además **caracterizado porque** dicho grupo hidrófobo es un grupo alcano y en el que el material de base modificado no contiene sustancialmente un polímero hidrosoluble, en el que el contenido del polímero hidrosoluble no es más del 1 % en peso.
2. El material de base modificado de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicho material de base modificado comprende un derivado de poli(metacrilato de metilo).
3. El material de base modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** dicho material de base modificado es uno para su uso médico.
4. El material de base modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** dicho material de base modificado es una parte(s) que constituye(n) un módulo para la purificación de sangre.
5. El material de base modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** dicho material de base modificado es una membrana de fibra hueca.
6. El material de base modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** dicho material de base modificado es una membrana de separación.
7. El material de base modificado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** dicho módulo para la purificación de sangre es un riñón artificial.

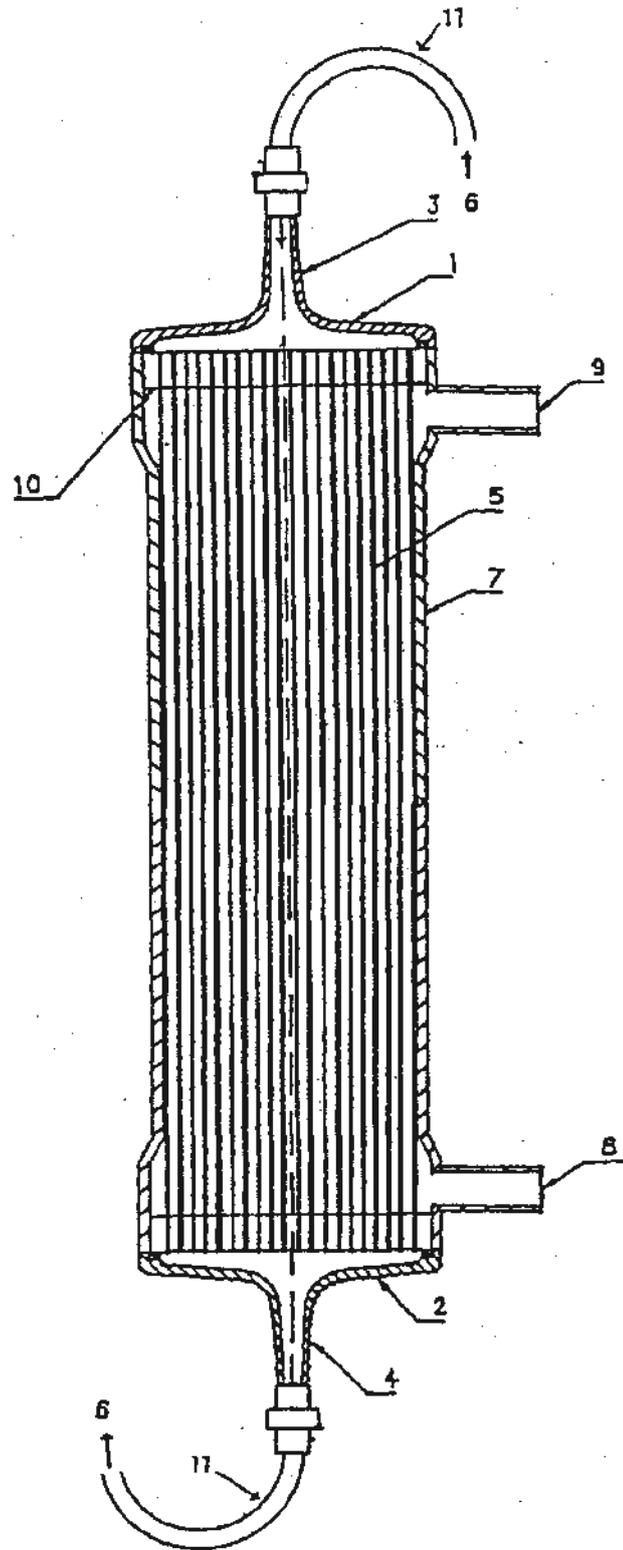


Fig.1

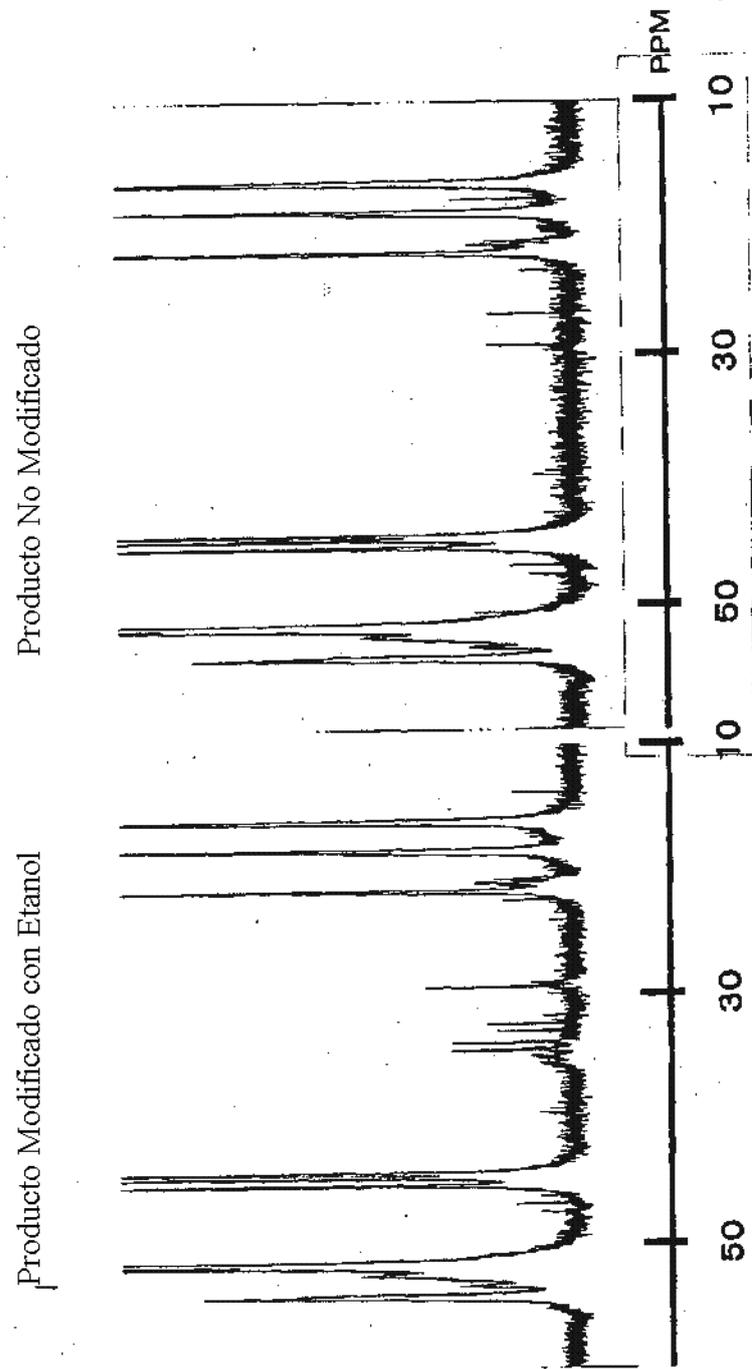


Fig.2