

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 578**

51 Int. Cl.:

C08F 218/10 (2006.01)
A61K 35/16 (2015.01)
B01D 69/06 (2006.01)
B01D 69/08 (2006.01)
B01D 71/44 (2006.01)
B01D 71/68 (2006.01)
C08F 226/10 (2006.01)
A61L 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2016 PCT/JP2016/058162**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16158388**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2016 E 16772271 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3279227**

54 Título: **Módulo de membrana de separación para la utilización médica, dispositivo médico que lo utiliza y purificador de sangre**

30 Prioridad:

31.03.2015 JP 2015072340

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

01.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**USHIRO, SUGURU;
TAKAHASHI, HIROSHI y
UENO, YOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 751 578 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

Módulo de membrana de separación para la utilización médica, dispositivo médico que lo utiliza y purificador de sangre

5 SECTOR TÉCNICO

10 La presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende un copolímero capaz de suprimir la adhesión de plaquetas y proteínas, incluso cuando se utiliza en contacto con un componente biológico, tal como sangre, durante un periodo de tiempo largo, a un módulo de membrana de separación para la utilización médica y a un purificador de sangre que incluye el copolímero.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15 Cuando un componente biológico, tal como sangre o un fluido corporal, entra en contacto con la superficie de un material utilizado en un dispositivo médico, el material es reconocido como una materia extraña y provoca la adhesión de plaquetas y proteínas, el deterioro del rendimiento del material e, incluso, reacciones biológicas que conducen a problemas graves. Por ejemplo, en un purificador de sangre, la adhesión de proteínas y plaquetas deteriora el rendimiento del fraccionamiento y la permeabilidad al agua. En particular, en un purificador de sangre de tipo de reemplazo renal continuo utilizado para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda, es importante suprimir la adhesión de plaquetas y proteínas y prolongar el tiempo de utilización del purificador de sangre debido a que el purificador de sangre se utiliza de forma continua durante un día hasta varios días. A efectos de tratar dicho problema, se han realizado intentos de hidrofilar la superficie del material utilizado en un dispositivo médico, y se han realizado diversos estudios.

20 Por ejemplo, se conoce un procedimiento en el que la polivinilpirrolidona, que es un polímero hidrófilo, se mezcla en polisulfona en la etapa de una solución madre formadora de membrana y la mezcla resultante se moldea, de manera que se proporciona hidrofiliidad a la membrana y se suprime la contaminación. Sin embargo, este procedimiento presenta restricciones en que una gran cantidad de un polímero hidrófilo se debe incorporar en la solución madre formadora de membrana a efectos de proporcionar hidrofiliidad a la superficie, y el polímero hidrófilo se limita a un polímero compatible con el polímero base.

25 Por otra parte, el documento de Patente 1 da a conocer un procedimiento de poner en contacto una membrana de separación a base de polisulfona con una solución de un polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona, y, a continuación, formar una capa de recubrimiento insolubilizada mediante reticulación por radiación.

30 Además, los documentos de Patente 2 y 3 dan a conocer un procedimiento de introducción de un copolímero compuesto por una unidad hidrófila y una unidad hidrófoba tipificado por un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo sobre la superficie.

35 El documento de Patente 4 da a conocer un material médico y un aparato de purificación de la sangre, que tienen, cada uno, altas propiedades antitrombóticas y seguridad elevada. El aparato se produce mediante la incorporación en el mismo de un material médico que tiene un polímero de copolimerización hidrófilo presente en una superficie del mismo que estará en contacto con la sangre.

40 El documento de Patente 5 da a conocer una membrana de separación que incluye una membrana que comprende un polímero, caracterizada porque se forma una capa funcional sobre la superficie en una cara de la membrana. El módulo de membrana de separación adolece de poca adherencia de materias orgánicas, proteínas, plaquetas y está provisto de la membrana de separación como una membrana incorporada. El documento de Patente 6 da a conocer un dispositivo de purificación de sangre con membrana de fibras huecas provisto de una membrana de fibras huecas que contiene una resina a base de polisulfona, una polivinilpirrolidona, una vitamina soluble en grasa y un polímero que tiene un grupo éster. El documento de Patente 7 da a conocer un sustrato modificado, que incluye un polímero hidrófilo, en el que la proporción de polímero hidrófilo soluble es del 15 % en peso o menos y el número de plaquetas de sangre humana adheridas es $10/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ o menos.

55 DOCUMENTOS DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

DOCUMENTOS DE PATENTE

- 60 Documento de Patente 1: Publicación de Patente japonesa abierta a inspección pública No. 6-238139
 Documento de Patente 2: Publicación de Patente japonesa abierta a inspección pública No. 2009-262147
 Documento de Patente 3: Traducción japonesa publicada No. 2005-518841
 Documento de Patente 4: US 2013/306544 A1
 Documento de Patente 5: US 2014/061121 A1
 65 Documento de Patente 6: US 2014/158611 A1
 Documento de Patente 7: US 2005/273031 A1

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

5 El procedimiento descrito en el documento de Patente 1, sin embargo, presenta el problema de que es difícil formar una capa de recubrimiento debido a que la interacción entre un polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona, y un polímero a base de polisulfona, que es un polímero hidrófobo, es débil.

10 Por otra parte, en los procedimientos descritos en los documentos de Patente 2 y 3, una unidad hidrófoba interactúa con un material de base hidrófobo, mediante lo cual se incrementa la eficacia de introducción del copolímero y la superficie puede hidrofilarse de manera eficaz. Por lo tanto, es evidente que los procedimientos suprimen la adhesión de las plaquetas y las proteínas en comparación con el caso en el que se introduce solamente un polímero hidrófilo, tal como polivinilpirrolidona, en la superficie.

15 Incluso en los procedimientos descritos en los documentos de Patente 2 y 3, sin embargo, cuando el copolímero se utiliza en un dispositivo médico para utilizar en contacto con un componente biológico, tal como sangre, durante un periodo de tiempo largo, tal como en un purificador de sangre del tipo de reemplazo renal continuo, la coagulación de la sangre y la adhesión de proteínas progresan con el tiempo debido al contacto durante mucho tiempo con el componente biológico, tal como sangre, que puede conducir finalmente a la obstrucción y hacer que el dispositivo médico sea inutilizable.

20 Un objetivo de la presente invención es remediar dichos inconvenientes de las técnicas convencionales y dar a conocer un dispositivo médico que comprende un copolímero antitrombótico capaz de suprimir la adhesión de las plaquetas y las proteínas, incluso en contacto con un componente biológico, tal como la sangre, durante un periodo de tiempo largo, un módulo de membrana de separación para la utilización médica y un purificador de sangre que incluye los copolímeros que presentan una alta compatibilidad con la sangre.

SOLUCIONES A LOS PROBLEMAS

30 Las proteínas contenidas en componentes biológicos, tales como la sangre, probablemente se adhieren a superficies hidrófobas. Por consiguiente, se considera importante que toda la superficie de contacto de un dispositivo médico sea hidrófila. Se cree que esto es debido al hecho de que la adhesión de las proteínas a la superficie del material cambia la estructura de orden superior de las proteínas para exponer el sitio hidrófobo presente en el interior, y dicho sitio hidrofóbico interactúa de manera hidrófoba con la superficie del material.

35 Incluso si la superficie se recubre con un polímero hidrófilo, tal como polietilenglicol o alcohol polivinílico, sin embargo, la adhesión de proteínas y similares no se puede suprimir. Esto se cree que es debido al hecho de que si la superficie de un dispositivo médico es demasiado hidrófila, el agua adsorbida con baja movilidad presente en la superficie desestabiliza la estructura de las proteínas y las proteínas quedan atrapadas en la superficie, de manera que la adhesión de las proteínas no se puede suprimir de manera suficiente.

40 Por lo tanto, se ha desarrollado un procedimiento en el que un copolímero obtenido mediante copolimerización de un monómero hidrófilo, tal como vinilpirrolidona o alcohol polivinílico, con un monómero hidrófobo, tal como polietileno o acetato de vinilo, puede estar presente en la superficie. Se sabe que este procedimiento puede suprimir de manera eficaz la adhesión de proteínas y plaquetas. Sin embargo, incluso en el caso de dicho copolímero, cuando el copolímero se utiliza en un dispositivo médico utilizado en contacto con un componente biológico, tal como sangre, durante un periodo de tiempo largo, tal como en un purificador de sangre del tipo de reemplazo renal continuo, hay casos en los que la resistencia a la coagulación de la sangre o la adhesión de proteínas es insuficiente.

50 En vista de las circunstancias mencionadas anteriormente, los inventores de la presente invención llevaron a cabo estudios exhaustivos y encontraron que el diseño de la estructura de cadena lateral de un copolímero es importante para la supresión de la coagulación de la sangre y la adhesión de proteínas durante un periodo de tiempo largo. Los inventores de la presente invención encontraron que la utilización de un sustituyente voluminoso en la cadena lateral de la unidad hidrófoba puede suprimir la interacción entre la unidad hidrófila y el agua alrededor del copolímero y suprimir la adhesión de proteínas durante un periodo de tiempo largo.

55 Es decir, encontraron con que el dispositivo médico que comprende un copolímero antitrombótico de la presente invención que mantiene una compatibilidad con la sangre y la supresión de la adhesión de proteínas, se consigue mediante las siguientes constituciones (1) a (10).

60 (1) Un dispositivo médico que comprende un copolímero que incluye una unidad hidrófila y una unidad hidrófoba, en el que la unidad hidrófoba incluye, como mínimo, una unidad de carboxilato de vinilo, y la unidad de carboxilato de vinilo tiene 2 o más y 7 o menos átomos de carbono en un extremo de la cadena lateral de la misma, y en el que el dispositivo médico comprende el copolímero introducido, como mínimo, en una parte de una superficie del mismo que está en contacto con un componente biológico.

(2) El dispositivo médico, según el punto (1) anterior, en el que la unidad hidrófila del copolímero incluye una unidad de vinilpirrolidona.

(3) El dispositivo médico, según el punto (1) o (2) anteriores, en el que el copolímero tiene un peso molecular promedio en número de 2.000 o más, determinado mediante cromatografía de permeación en gel (CPG).

(4) El dispositivo médico, según cualquiera de los puntos anteriores (1) a (3), en el que la unidad hidrófila del copolímero tiene una fracción molar con respecto al copolímero completo del 30 % o más y del 90 % o menos.

(5) El dispositivo médico, según cualquiera de los puntos anteriores (1) a (4), en el que la unidad hidrófila del copolímero y la unidad hidrófoba se disponen de manera aleatoria o alterna.

(6) El dispositivo médico, según cualquiera de los puntos anteriores (1) a (5), en el que el copolímero es antitrombótico.

(7) El dispositivo médico, según cualquiera de los puntos anteriores (1) a (6), que es un módulo de membrana de separación, que comprende una membrana de separación que incluye el copolímero.

(8) El dispositivo médico, según el punto (7) anterior, en el que la membrana de separación incluye un polímero a base de polisulfona como materia prima principal.

(9) El dispositivo médico, según cualquiera de los puntos anteriores (1) a (6), que es un purificador de la sangre que comprende el copolímero.

(10) El dispositivo médico, según el punto (9) anterior, en el que el purificador de la sangre es de un tipo de reemplazo renal continuo.

EFECTOS DE LA INVENCION

El copolímero utilizado en la presente invención puede suprimir la adhesión de plaquetas y proteínas, incluso cuando se utiliza en contacto con un componente biológico, tal como sangre, durante un periodo de tiempo largo. Además, el dispositivo médico, el módulo de membrana de separación para la utilización médica, y el purificador de la sangre de la presente invención suprimen la adhesión gradual de plaquetas y proteínas, incluso cuando se utiliza en contacto con un componente biológico, tal como sangre, y se pueden utilizar durante un periodo de tiempo largo.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama esquemático de un circuito utilizado para medir el cambio temporal de un coeficiente de cribado de albúmina.

REALIZACIONES DE LA INVENCION

El dispositivo médico de la presente invención comprende un copolímero que incluye una unidad hidrófila y una unidad hidrófoba, en el que la unidad hidrófoba incluye, como mínimo, una unidad de carboxilato de vinilo, y la unidad de carboxilato de vinilo tiene 2 o más y 7 o menos átomos de carbono en un extremo de la cadena lateral de la misma.

En el presente documento, el número de átomos de carbono en el extremo de la cadena lateral significa el número de átomos de carbono de un grupo hidrocarburo terminal unido a un átomo de carbono de un enlace éster de la cadena lateral de la unidad de carboxilato de vinilo. Por ejemplo, una sustancia cuyo número de átomos de carbono es 1 significa acetato de vinilo y una sustancia cuyo número de átomos de carbono es 2 significa propanoato de vinilo. El grupo hidrocarburo terminal puede incluir no sólo una estructura lineal, sino también una estructura ramificada, tal como un grupo isopropilo o un grupo butilo terciario, una estructura cíclica, tal como un grupo ciclohexilo o un grupo fenilo, o un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "unidad" significa una unidad de repetición en un (co)polímero obtenido mediante polimerización de monómeros. Por ejemplo, una unidad hidrófoba significa una unidad de repetición en un (co)polímero obtenido mediante polimerización de monómeros hidrófobos. Una unidad de carboxilato de vinilo significa una unidad de repetición en un (co)polímero obtenido mediante la polimerización de monómeros de carboxilato de vinilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "unidad hidrófoba" se define como una unidad de repetición, un homopolímero de la cual (que tiene un peso molecular promedio en número de 30.000 o más y de 50.000 o menos) es apenas soluble o insoluble en agua. En el presente documento, "apenas soluble o insoluble en agua" significa que la sustancia pertinente tiene una solubilidad de 1 g o menos en 100 g de agua pura a 20 °C.

La expresión "unidad hidrófila" se define como una unidad de repetición, un homopolímero de la cual (que tiene un peso molecular promedio en número de 30.000 o más y de 50.000 o menos) es fácilmente soluble en agua. En el presente documento, "fácilmente soluble en agua" significa que la sustancia pertinente tiene una solubilidad superior a 1 g, de manera preferente, a 10 g o más en 100 g de agua pura a 20 °C.

La unidad hidrófila no está limitada en particular y entre los ejemplos de la misma se incluyen unidades de repetición derivadas de ácido metacrílico, ácido acrílico, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de 2-hidroxietilo, vinilpirrolidona, alcohol vinílico y etilenglicol. Entre éstas, es preferente una unidad de repetición derivada de vinilpirrolidona porque

la interacción con el agua adsorbida no es demasiado fuerte y es fácil mantener el equilibrio con una unidad hidrófoba en comparación con una unidad que tiene un grupo hidroxilo o un grupo ácido carboxílico.

Un monómero diferente, tal como un monómero que incluye un grupo reactivo, tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo glicídilo, se puede copolimerizar siempre que la acción y la función del copolímero no sean inhibidas.

La unidad hidrófoba del copolímero utilizado en la presente invención incluye, como mínimo, una unidad de carboxilato de vinilo.

El número de átomos de carbono en el extremo de la cadena lateral de la unidad de carboxilato de vinilo es de 2 o más y de 7 o menos. Fijando el número de átomos de carbono en el extremo de la cadena lateral de la unidad de carboxilato de vinilo a 2 o más y a 7 o menos, de manera preferente, a 2 o más y a 6 o menos, de manera más preferente, a 2 o más y a 4 o menos, es posible controlar la movilidad del agua adsorbida y mejorar ampliamente la antitrombogénesis del copolímero. Si el número de átomos de carbono en el extremo de la cadena lateral de la unidad de carboxilato de vinilo es demasiado grande, la hidrofobicidad de todo el copolímero es fuerte, de manera que las plaquetas y las proteínas tienden a adherirse. Por otro lado, si el número de átomos de carbono es demasiado pequeño, pueden tener lugar con el tiempo la coagulación de la sangre o la adhesión de proteínas cuando el copolímero se utiliza en un dispositivo médico utilizado en contacto con un componente biológico, tal como sangre, durante un periodo de tiempo largo como en un purificador de la sangre de tipo de reemplazo renal continuo. Más preferente, como el carboxilato de vinilo utilizado en la unidad de carboxilato de vinilo están el propanoato de vinilo (número de átomos de carbono: 2), el butirato de vinilo (número de átomos de carbono: 3), el pentanoato de vinilo (número de átomos de carbono: 4) y el pivalato de vinilo (número de átomos de carbono: 4). Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "componente biológico" significa una sustancia que contiene proteínas, lípidos e hidratos de carbono de un cuerpo vivo, además de la sangre y los fluidos corporales que constituyen el cuerpo vivo.

Si el peso molecular promedio en número del copolímero utilizado en la presente invención es demasiado pequeño, el efecto del copolímero puede no ejercerse de manera suficiente y la adhesión de plaquetas y proteínas puede ser difícil de suprimir cuando se introduce el copolímero en la superficie de un dispositivo médico. De este modo, el peso molecular promedio en número es, de manera preferente, de 2.000 o más, de manera más preferente, de 3.000 o más. Por otro lado, el límite superior del peso molecular promedio en número del copolímero de la presente invención no está limitado en particular, pero el peso molecular promedio en número es, de manera preferente, de 1.000.000 o menos, de manera más preferente, de 100.000 o menos, de manera incluso más preferente, de 50.000 o menos, ya que la eficacia de la introducción en la superficie del dispositivo médico puede disminuir si el peso molecular promedio en número es demasiado grande. El peso molecular promedio en número del copolímero de la presente invención se mide mediante cromatografía de permeación en gel (CPG), tal como se describe más adelante.

En el copolímero utilizado en la presente invención, la unidad hidrófila tiene una fracción molar con respecto al copolímero completo, de manera preferente, del 30 % o más y del 90 % o menos, de manera más preferente, del 40 % o más y del 80 % o menos, de manera incluso más preferente, del 50 % o más y del 70 % o menos. El intervalo puede ser cualquier combinación del límite superior y el límite inferior mencionados anteriormente. Si la fracción molar de la unidad hidrófila es demasiado pequeña, la hidrofobicidad del copolímero completo es fuerte, de manera que la adhesión de plaquetas y proteínas es difícil de suprimir. Por otro lado, si la fracción molar es demasiado grande, la hidrofobicidad del copolímero completo es fuerte, se reduce la movilidad del agua adsorbida alrededor del copolímero y la estructura de las plaquetas y proteínas se vuelve inestable, de manera que no se suprime la adhesión. En la presente invención, la fracción molar de la unidad hidrófila con respecto al copolímero completo se calcula a partir del área de pico, tal como se mide mediante la medición de resonancia magnética nuclear (RMN) que se describe más adelante. Si la fracción molar no se puede calcular mediante la medición de RMN por razones, tales como la superposición de los picos, la fracción molar se puede calcular mediante análisis elemental.

Entre los ejemplos de la disposición de la unidad hidrófila y la unidad hidrófoba en el copolímero utilizado en la presente invención se incluyen un copolímero de injerto, un copolímero de bloques, un copolímero alternado y un copolímero aleatorio. Entre estos, son preferentes un copolímero de bloques, un copolímero alternado y un copolímero aleatorio desde el punto de vista de una función de supresión de adhesión elevada de proteínas y plaquetas, y son más preferentes un copolímero aleatorio y un copolímero alternado desde el punto de vista de un equilibrio adecuado entre la hidrofobicidad y la hidrofobicidad en una molécula. La razón por la que se considera que un copolímero de bloques, un copolímero alternado y un copolímero aleatorio son superiores en la función de supresión de adhesión elevada de proteínas y plaquetas con respecto a un copolímero de injerto, por ejemplo, un copolímero de injerto que tiene una cadena principal formada de una unidad hidrófila y una cadena lateral formada de una unidad hidrófoba, es la siguiente. En el copolímero de injerto, dado que la parte de la unidad injertada en la cadena principal tiene muchas oportunidades de entrar en contacto con las proteínas, las propiedades de la parte de cadena de injerto tienen una mayor influencia que las propiedades del polímero copolimerizado. La razón por la que se considera que el copolímero alternado y el copolímero aleatorio son más preferentes en vista de un equilibrio adecuado entre la hidrofobicidad e hidrofobicidad que el copolímero de bloque, es que las propiedades de las

unidades (la parte hidrófila y la parte hidrófoba) están más claramente divididas en el copolímero de bloques.

El copolímero utilizado en la presente invención se puede sintetizar, por ejemplo, mediante un procedimiento de polimerización en cadena tipificado por un procedimiento de polimerización radical utilizando un iniciador de tipo azo, aunque el procedimiento de síntesis no está limitado al mismo.

El dispositivo médico de la presente invención se utiliza, principalmente, en contacto con un componente biológico, tal como sangre o un fluido corporal. Entre los ejemplos específicos de dicho dispositivo médico se incluyen módulos de membrana de separación para la utilización médica que se utilizan en un purificador de la sangre, un separador de plasma y un órgano artificial con una membrana de separación incorporada, un circuito sanguíneo, una bolsa de almacenamiento de sangre, un catéter y un stent.

El dispositivo médico incluye el copolímero según la presente invención. Aunque existen varias formas de utilización del copolímero, es preferente introducir el copolímero, como mínimo, en una parte de una superficie en contacto con un componente biológico, tal como sangre (en lo sucesivo, a veces, denominado sangre).

Por ejemplo, la inmersión de una membrana plana de tereftalato de polietileno utilizada en un vaso sanguíneo artificial en una solución acuosa del copolímero utilizado en la presente invención puede suprimir la adhesión de plaquetas. Desde el punto de vista de prevención de la trombosis en la superficie de la membrana, el número de plaquetas adheridas por un área de $4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ es, de manera preferente, de 20 o menos, de manera más preferente, de 10 o menos. La concentración de la solución acuosa del copolímero es, de manera preferente, de 0,01 ppm o más, de manera más preferente, de 0,1 ppm o más. El número de plaquetas adheridas se mide mediante el procedimiento descrito más adelante.

Además, el copolímero utilizado en la presente invención como componente para la formación de la membrana de separación puede introducirse en la superficie de la membrana de separación (en particular, la superficie interna que a menudo se pone en contacto con la sangre) para suprimir la adhesión de componentes de la sangre, y la membrana de separación se puede incorporar en una carcasa y utilizarse como un módulo de membrana de separación. La membrana de separación está, de manera preferente, en forma de una membrana de fibras huecas. En el presente documento, la membrana de separación es una membrana que elimina selectivamente determinadas sustancias contenidas en un líquido para tratar, tal como sangre o una solución acuosa, mediante adsorción o en base al tamaño de las sustancias. Además, en el caso de un circuito de sangre, el copolímero se introduce, de manera preferente, en una superficie interior de un tubo o similar que constituye el circuito, que se pone principalmente en contacto con sangre. En un catéter o un stent, es concebible introducir el copolímero en una superficie de un material (metal) que se pone principalmente en contacto con la sangre. En el presente documento, "introducir un copolímero en una superficie" significa colocar el copolímero sobre la superficie del objeto mediante un procedimiento, tal como recubrimiento o inmersión. Por ejemplo, en el caso de una membrana de separación, se utiliza, de manera preferente, un procedimiento de formación de una membrana y, a continuación, la formación de un recubrimiento de un copolímero, y se utiliza un procedimiento de poner en contacto el copolímero como una solución (de manera preferente, una solución acuosa) con la superficie de la membrana. De manera más específica, se puede mencionar un procedimiento de hacer fluir una solución del copolímero a un caudal predeterminado y un procedimiento de inmersión de la membrana en la solución. Además, en un procedimiento de adición de un copolímero a una solución madre para formar una membrana e hilar la solución madre, también existe un procedimiento de establecer intencionalmente condiciones para que el copolímero se agrupe en la superficie de la membrana.

Además, como procedimiento para introducir el copolímero utilizado en la presente invención en la superficie de un dispositivo médico, se puede utilizar una unión covalente mediante reacción química. De manera específica, el copolímero se puede introducir en la superficie de un dispositivo médico mediante la reacción de un grupo reactivo en la superficie del material de base del dispositivo médico, tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo ácido sulfónico o un grupo alquilo halogenado, con un grupo reactivo introducido en un extremo de la cadena principal o una cadena lateral del copolímero.

Como procedimiento para introducir un grupo reactivo en la superficie del material de base, por ejemplo, existe un procedimiento de polimerización de un monómero que tiene un grupo reactivo para obtener un material de base que tiene un grupo reactivo en la superficie y un procedimiento de introducción de un grupo reactivo mediante tratamiento con ozono o tratamiento con plasma después de la polimerización.

Como procedimiento para introducir un grupo reactivo en el extremo de la cadena principal del copolímero, por ejemplo, existe un procedimiento de utilización de un iniciador que tiene un grupo reactivo, tal como 2,2'-azobis[2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida] o 4,4'-azobis(ácido 4-cianovalérico).

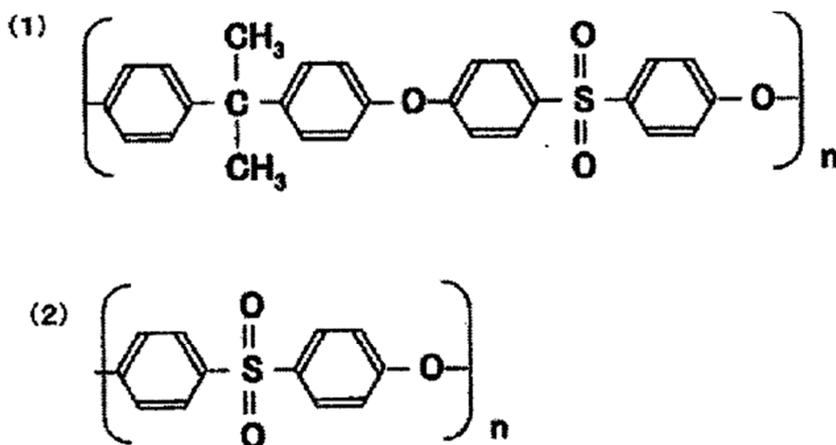
Como procedimiento para introducir un grupo reactivo en la cadena lateral del copolímero, por ejemplo, existe un procedimiento de copolimerización de un monómero que tiene un grupo reactivo, tal como metacrilato de glicidilo o éster de metacrilato de N-hidroxisuccinimida, siempre y cuando no se inhiban la acción y la función del copolímero.

Entre los ejemplos del polímero que puede servir como un material del dispositivo médico se incluyen un polímero a base de polisulfona, poliestireno, poliuretano, polietileno, polipropileno, policarbonato, fluoruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, metacrilato de polimetilo, cloruro polivinílico y poliéster, pero sin limitación a los mismos. Entre estos, se utilizan de manera adecuada un polímero a base de polisulfona y metacrilato de polimetilo, ya que son fáciles de formar una membrana de fibras huecas y son fáciles de recubrir con el copolímero de la presente invención, es decir, un polímero que contiene un grupo éster.

En la presente invención, es más preferente que la membrana de fibras huecas incluya un polímero a base de polisulfona como materia prima principal. En el presente documento, el polímero a base de polisulfona es un polímero que tiene un anillo aromático, un grupo sulfonilo y un grupo éter en la cadena principal, y entre los ejemplos del mismo se incluyen polisulfona, poliéter sulfona y polialiléter sulfona. La "materia prima principal" significa una materia prima contenida en una cantidad del 90 % en peso o más basándose en el polímero a base de polisulfona completo.

Como materia prima principal de la membrana de fibras huecas en la presente invención, por ejemplo, se utiliza de manera adecuada un polímero a base de polisulfona representado por las siguientes fórmulas químicas (1) y/o (2), pero la materia prima principal no se limita a éstas. En las fórmulas, n es un número entero de 1 o más, de manera preferente, de 50 a 80. Cuando n tiene una distribución, el valor promedio se considera como n.

[Fórmula química 1]



El polímero a base de polisulfona que se puede utilizar en el módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención es, de manera adecuada, un polímero compuesto solamente de las unidades de repetición representadas por las fórmulas (1) y/o (2), pero el polímero a base de polisulfona puede copolimerizarse con un monómero diferente o puede ser un producto modificado, siempre que el efecto de la presente invención no se vea obstaculizado. Cuando el polímero a base de polisulfona se copolimeriza con un monómero diferente, el índice de copolimerización del monómero diferente es, de manera preferente, del 10 % en peso o menos, basándose en el polímero a base de polisulfona completo.

Entre los ejemplos específicos del polímero a base de polisulfona que se pueden utilizar en el módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención se incluyen polímeros a base de polisulfona, tales como Udel Polysulfone P-1700 y P-3500 (fabricado por SOLVAY), Ultrason S3010 y S6010 (fabricado por BASF), VICTREX (fabricado por Sumitomo Chemical Co., Ltd.), Radel A (fabricado por SOLVAY) y Ultrason E (fabricado por BASF).

Como procedimiento de fabricación del módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención, existen varios procedimientos según la utilización del mismo. Como procedimientos generales, el procedimiento de fabricación se puede dividir en una etapa de fabricación de una membrana de separación y una etapa de incorporación de la membrana de separación en un módulo. Además, se puede utilizar un tratamiento mediante irradiación de radiación antes de la etapa de incorporar la membrana de separación en un módulo, o después de la etapa de incorporar la membrana de separación en un módulo. La realización de un tratamiento mediante irradiación con rayos γ como tratamiento mediante irradiación de radiación después de la etapa de incorporación de la membrana de separación en un módulo es preferente en que la esterilización se puede realizar al mismo tiempo debido a que el módulo de membrana de separación en la presente invención está destinado a utilización médica.

Se describirá un ejemplo de un procedimiento de fabricación de un módulo de membrana de fibras huecas utilizado en un purificador de la sangre.

Un ejemplo de un procedimiento de fabricación de una membrana de fibras huecas incorporada en un purificador de la sangre es el siguiente procedimiento. Es decir, una solución madre (que tiene, de manera preferente, una concentración del 10 al 30 % en peso, de manera más preferente, del 15 al 25 % en peso) obtenida mediante disolución de polisulfona y polivinilpirrolidona (la proporción en peso es, de manera preferente, de 20:1 a 1:5, de manera más preferente, de 5:1 a 1:1) en una solución mixta de un buen disolvente para polisulfona (de manera preferente, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o dioxano) y un mal disolvente para la misma, se descarga desde una hilera anular doble mientras fluye una solución de inyección a través del interior de la hilera, y la solución madre y la solución de inyección se dejan desplazarse en una parte seca y, a continuación, se llevan a un baño de coagulación. En este momento, dado que la humedad de la parte seca tiene cierta influencia, también es posible acelerar el comportamiento de separación de fases cerca de la superficie externa de la membrana mediante el suministro de humedad desde la superficie exterior durante el desplazamiento de la membrana en la parte seca para aumentar el diámetro de poro y, en consecuencia, reducir la resistencia a la permeación/difusión durante la diálisis. Sin embargo, si la humedad relativa es demasiado elevada, la coagulación de la solución madre en la superficie externa se vuelve dominante y el diámetro de poro, en cambio, disminuye, lo que, en consecuencia, tiende a aumentar la resistencia a la permeación/difusión durante la diálisis. Por lo tanto, la humedad relativa es, de manera adecuada, del 60 al 90 %. En cuanto a la composición de la solución de inyección, es preferente utilizar una solución que tenga una composición a base de disolvente utilizada para la solución madre desde el punto de vista de la idoneidad de procedimiento. En cuanto a la concentración de la solución de inyección, por ejemplo, cuando se utiliza dimetilacetamida, se utiliza, de manera adecuada, una solución acuosa que tiene una concentración del 45 al 80 % en peso, de manera más preferente, del 60 al 75 % en peso.

El procedimiento para incorporar la membrana de fibras huecas en un módulo no está limitado en particular y un ejemplo es el siguiente. En primer lugar, la membrana de fibras huecas se corta en una longitud requerida, se agrupa en un haz el número requerido de membranas y el haz se coloca en un recipiente cilíndrico. A continuación, el recipiente se bloquea temporalmente en ambos extremos y se coloca un agente de encapsulamiento en ambos extremos de las membranas de fibras huecas. En este caso, un procedimiento de colocación de un agente de encapsulamiento mientras se gira el módulo con una centrífuga es un procedimiento preferente porque el agente de encapsulamiento se llena de manera uniforme en el recipiente. Después de que el agente de encapsulación se solidifique, ambos extremos de las membranas de fibras huecas se cortan de manera que se puedan abrir para obtener un módulo de membrana de fibras huecas.

En la presente invención, dado que el polímero a base de polisulfona utilizado como materia prima principal de la membrana de fibras huecas es, en general, fuertemente hidrófobo, las sustancias orgánicas, tales como proteínas, son propensas a adherirse cuando se utiliza el polímero como tal como membrana de fibras huecas. Por lo tanto, en el módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención, se utiliza, de manera adecuada, una membrana de fibras huecas que incluye el copolímero de la presente invención introducido en la superficie. Como procedimiento para introducir el copolímero en la superficie, existe un procedimiento de poner en contacto una solución en la que el copolímero se disuelve con una membrana de fibras huecas en el módulo, y un procedimiento de poner en contacto una solución de inyección que contiene el copolímero con el interior de la membrana de fibras huecas durante la hilitura de la membrana de fibras huecas.

Cuando se hace pasar una solución acuosa, en la que se disuelve el copolímero utilizado en la presente invención, a través de una membrana de fibras huecas en un módulo para introducir el copolímero en la superficie de la membrana de fibras huecas, no se introduce una cantidad suficiente del copolímero en la superficie si la concentración de copolímero de la solución acuosa es demasiado baja. Por lo tanto, la concentración de copolímero de la solución acuosa es, de manera preferente, de 10 ppm o más, de manera más preferente, de 100 ppm o más, de manera incluso más preferente, de 300 ppm o más. Sin embargo, si la concentración de copolímero de la solución acuosa es demasiado elevada, existe la preocupación de que aumentará la cantidad de eluato desde el módulo. Por lo tanto, la concentración de copolímero de la solución acuosa es, de manera preferente, de 100.000 ppm o menos, de manera más preferente, de 10.000 ppm o menos.

Cuando el copolímero es apenas soluble o insoluble en agua, es posible disolver el copolímero en un disolvente orgánico que no disuelve la fibra hueca o un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico que es compatible con agua y no disuelve la fibra hueca. Entre los ejemplos específicos del disolvente orgánico o del disolvente orgánico que se puede utilizar en el disolvente mixto se incluyen disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol y propanol, pero sin limitación a los mismos.

Además, si la proporción del disolvente orgánico en el disolvente mixto es grande, la fibra hueca se hincha, el copolímero se difunde en la membrana de fibras huecas, y puede llegar a ser difícil introducir el copolímero de manera eficaz solamente en la superficie. Por lo tanto, la fracción en peso del disolvente orgánico en el disolvente mixto es, de manera preferente, del 60 % o menos, de manera más preferente, del 10 % o menos, de manera incluso más preferente, del 1 % o menos.

En el módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención, a efectos de prevenir la elución del copolímero introducido en el momento de utilizar el módulo, es preferente que el copolímero se insolubilice mediante irradiación de radiación o tratamiento térmico después de introducirse en la superficie.

5 Para la irradiación de radiación, se pueden utilizar rayos α , rayos β , rayos γ , rayos X, rayos ultravioleta, haces de electrones o similares. Para purificadores de la sangre, tales como riñones artificiales, es obligatoria la esterilización antes del envío. En los últimos años, la esterilización por radiación utilizando rayos γ o haces de electrones se utiliza a menudo desde el punto de vista de la baja toxicidad residual y conveniencia. Por lo tanto, la utilización del procedimiento de esterilización por radiación en un estado en el que una solución acuosa, en la que se disuelve el copolímero de la presente invención, está en contacto con la membrana de fibras huecas en el módulo de membrana de separación para la utilización médica es preferente debido a que la insolubilización del copolímero se puede conseguir de manera simultánea con la esterilización.

10 En el caso de realizar de manera simultánea la esterilización y la reforma de la membrana de fibras huecas en el módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención, la dosis de irradiación de la radiación es, de manera preferente, de 15 kGy o más, de manera más preferente, de 25 kGy o más. Esto es debido a que una dosis de irradiación de 15 kGy o más es eficaz para la esterilización de un módulo de purificación de la sangre o similar con rayos γ . La dosis de irradiación es, de manera preferente, de 100 kGy o menos. Si la dosis de irradiación es superior a 100 kGy, la reticulación tridimensional y la descomposición del resto de grupo éster de la unidad de carboxilato de vinilo es probable que tengan lugar en el copolímero, lo que puede reducir la compatibilidad con la sangre.

20 En la presente invención, a efectos de suprimir la reacción de reticulación tras la irradiación con radiación, se puede utilizar un antioxidante. Un antioxidante es una molécula que tiene la propiedad de proporcionar fácilmente electrones a otras moléculas. Entre los ejemplos específicos del mismo se incluyen vitaminas solubles en agua, tales como vitamina C, polifenoles y disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol y propanol, pero sin limitación a los mismos. Estos antioxidantes se pueden utilizar de manera individual o en combinación de dos o más de los mismos. En el caso de utilizar el antioxidante en el módulo de membrana de separación para la utilización médica de la presente invención, se debe considerar la seguridad. Por lo tanto, se utiliza, de manera adecuada, un antioxidante con baja toxicidad.

30 La cantidad del copolímero utilizado en la presente invención introducido en la superficie de la membrana de fibras huecas se puede cuantificar mediante espectroscopia infrarroja de reflexión total atenuada (ATR-IR), tal como se describe más adelante. Además, si es necesario, la cantidad se puede cuantificar también mediante espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS). En el presente documento, la superficie de la membrana de fibras huecas significa la superficie interna de la membrana de fibras huecas que entra en contacto con la sangre.

35 En la presente invención, cuando se cuantifica la cantidad de introducción en la superficie del copolímero mediante ATR-IR, la proporción del área del pico de la absorción en infrarrojos ($A_{C=O}$) derivada del grupo éster $C=O$ cerca de 1.730 cm^{-1} con respecto al área del pico de la absorción en infrarrojos ($A_{C=C}$) derivada del anillo de benceno $C=C$ de polisulfona cerca de 1.580 cm^{-1} , es decir, $(A_{C=O})/(A_{C=C})$, se calcula en tres posiciones diferentes en la superficie de la membrana. La medición se realiza en tres posiciones arbitrarias en una membrana de fibras huecas y el valor promedio de la misma es considerado como la cantidad de introducción en la superficie del copolímero. La ATR-IR es capaz de medir la superficie hasta varios micrómetros de profundidad.

45 A efectos de suprimir de manera suficiente la adhesión de las proteínas y plaquetas al módulo de membrana de separación para la utilización médica, la cantidad de introducción en la superficie del copolímero es, de manera preferente, de 0,001 o más, de manera más preferente, de 0,01 o más, de manera incluso más preferente, de 0,03 o más.

50 El purificador de la sangre de la presente invención incluye el copolímero de la presente invención y es preferente que se utilice un módulo de membrana de separación para la utilización médica como purificador de la sangre. Un purificador de la sangre se refiere a un dispositivo médico que tiene una función de hacer circular la sangre fuera del cuerpo para eliminar los productos de desecho y sustancias nocivas en la sangre, y entre los ejemplos del mismo se incluyen un módulo de riñón artificial y una columna de adsorción de exotoxinas.

55 El purificador de la sangre de la presente invención presenta una compatibilidad excelente con la sangre y puede mantener la propiedad de suprimir la adhesión de plaquetas y proteínas durante un periodo de tiempo largo debido a la utilización del copolímero de la presente invención. Por lo tanto, cuando se utiliza el copolímero de la presente invención en un purificador de la sangre de tipo de reemplazo renal continuo, se puede confirmar el efecto destacado del copolímero. También, en dicho purificador de la sangre, es preferente que el copolímero se introduzca, como mínimo, en una parte de la superficie en contacto con un componente biológico, tal como sangre.

60 En el presente documento, el purificador de la sangre de tipo de reemplazo renal continuo se refiere a un purificador de la sangre que lleva a cabo hemofiltración, hemodiálisis, hemodiafiltración durante 8 horas o más.

65 El copolímero utilizado en la presente invención se fabrica mediante el siguiente procedimiento de fabricación, pero el procedimiento no se limita al mismo.

- 5 Cada cantidad predeterminada de un monómero hidrófilo y un monómero hidrófobo, un disolvente de polimerización, y un iniciador de polimerización se mezclan bajo agitación a una temperatura predeterminada durante un período predeterminado de tiempo en una atmósfera de nitrógeno para provocar una reacción de polimerización. La proporción cuantitativa entre el monómero hidrófilo y el monómero hidrófobo se puede determinar según la fracción molar de la unidad hidrófila en el copolímero. El líquido de reacción se enfría hasta temperatura ambiente para detener la reacción de polimerización y el líquido se carga en un disolvente, tal como hexano. El precipitado depositado se recoge y se seca bajo presión reducida para proporcionar un copolímero.
- 10 La reacción de polimerización se realiza, de manera preferente, en un intervalo de temperatura de 30 °C a 150 °C, de manera más preferente, de 50 °C a 100 °C, de manera incluso más preferente, de 70 °C a 80 °C. La presión es, de manera preferente, presión normal.
- 15 De manera preferente, el tiempo de reacción de la reacción de polimerización es de 1 hora o más, de manera preferente, de 3 horas o más, de manera más preferente, de 5 horas o más. Si el tiempo de reacción es corto, una gran cantidad de monómero sin reaccionar tiende a permanecer en el copolímero. Por otro lado, de manera preferente, el tiempo de reacción es de 24 horas o menos, de manera preferente, de 12 horas o menos. Si el tiempo de reacción es largo, tienden a aparecer reacciones secundarias, tales como la formación de dímeros, que puede hacer que sea difícil controlar el peso molecular.
- 20 En la reacción de polimerización, el disolvente de polimerización es, de manera preferente, un disolvente compatible con los monómeros. Entre los ejemplos del mismo se incluyen disolventes de éter, tales como dioxano y tetrahidrofurano, disolventes de amida, tales como N,N-dimetilformamida, disolventes de sulfóxido, tales como dimetilsulfóxido, disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, disolventes de alcohol, tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol amílico y hexanol, y agua. Entre estos disolventes, es preferente utilizar un disolvente de alcohol o agua para la baja toxicidad.
- 25 El iniciador de polimerización para la reacción de polimerización puede ser un iniciador de fotopolimerización o un iniciador de polimerización térmico. Se puede utilizar un iniciador de polimerización que genera cualquiera de un radical, un catión y un anión, pero se utiliza, de manera adecuada, un iniciador de polimerización radicalaria desde el punto de vista de que no causa la descomposición de los monómeros. Entre los ejemplos del iniciador de polimerización radicalaria se incluyen iniciadores de tipo azo, tales como azobisisobutironitrilo, azobisdimetilvaleronitrilo y azobis(isobutirato) de dimetilo e iniciadores de peróxido, tales como peróxido de hidrógeno, peróxido de benzilo, peróxido de di-terc-butilo y peróxido de dicumilo.
- 30 El disolvente en el que se carga la solución de reacción de polimerización después de detener la reacción de polimerización es, de manera preferente, un disolvente en el que precipita el copolímero. En particular, se pueden utilizar disolventes de hidrocarburo, tales como pentano, hexano, heptano, octano, nonano y decano, y disolventes de éter altamente hidrófobos, tales como dimetil éter, etil metil éter, dietil éter y difenil éter.
- 35 En la presente invención, a efectos de cuantificar la adhesión de las plaquetas y las proteínas, tal como se describe más adelante, se mide un cambio temporal del coeficiente de cribado de albúmina. El coeficiente de cribado de albúmina se determina mediante la perfusión de sangre bovina en un módulo de membrana de separación para la utilización médica que incluye un copolímero introducido en el mismo. La adhesión de las plaquetas y las proteínas provoca la obstrucción de los poros de las fibras huecas, de manera que se reduce el coeficiente de cribado de albúmina.
- 40 En los purificadores de la sangre, tales como módulos de riñón artificial, la adhesión de las proteínas y las plaquetas no sólo se deteriora el rendimiento de fraccionamiento y la permeabilidad al agua, sino que también inhibe la circulación de la sangre en el interior de las fibras huecas debido a la coagulación de la sangre y la circulación extracorpórea no puede continuar en algunos casos. La adhesión de las plaquetas y las proteínas se produce, en particular, de manera destacada dentro de los 60 minutos después del contacto con la sangre. De este modo, en la presente invención, se miden los coeficientes de cribado de albúmina después de 10 minutos y 60 minutos desde el comienzo de la circulación de la sangre, y se calcula la tasa de reducción.
- 45 En los purificadores de la sangre, tales como módulos de riñón artificial, la adhesión de las proteínas y las plaquetas no sólo se deteriora el rendimiento de fraccionamiento y la permeabilidad al agua, sino que también inhibe la circulación de la sangre en el interior de las fibras huecas debido a la coagulación de la sangre y la circulación extracorpórea no puede continuar en algunos casos. La adhesión de las plaquetas y las proteínas se produce, en particular, de manera destacada dentro de los 60 minutos después del contacto con la sangre. De este modo, en la presente invención, se miden los coeficientes de cribado de albúmina después de 10 minutos y 60 minutos desde el comienzo de la circulación de la sangre, y se calcula la tasa de reducción.
- 50 El cambio temporal del coeficiente de cribado de albúmina se mide de la siguiente manera. En primer lugar, un módulo de membrana de fibras huecas (1) y un circuito de sangre están conectados, tal como se muestra en la figura 1. Se ajusta la sangre bovina suplementada con heparina de modo que el hematocrito sea del 30 % y la concentración de proteína total sea de 6 a 7 g/dl y se pone en un vaso de precipitados de circulación (4). El vaso de precipitados de circulación (4) que contiene la sangre bovina se mantiene a 37 °C en un baño de agua caliente (9) equipado con un calentador (8).
- 55 Una entrada de un circuito Bi (5), una salida de un circuito Bo (6) y una salida de un circuito F (7) se colocan en el vaso de precipitados de circulación (4) que contiene 2 litros de la sangre bovina ajustada, tal como se ha descrito anteriormente, y se pone en marcha una bomba Bi (2) a un caudal de circulación de 100 ml/min.
- 60 El circuito Bi (5) representa una trayectoria de flujo de sangre que fluye hacia fuera del vaso de precipitados de

circulación (4), fluye a través de la bomba Bi (2) y entra en una entrada lateral de la sangre del módulo de fibras huecas (1). El circuito Bo (6) representa una trayectoria de flujo de sangre que fluye hacia fuera desde una salida lateral de la sangre del módulo de fibras huecas (1) y entra en el vaso de precipitados de circulación (4). El circuito F (7) representa una trayectoria de flujo de la sangre que fluye hacia fuera desde una salida lateral para el dializado del módulo de fibras huecas (1), fluye a través de una bomba F (3) y entra en el vaso de precipitados de circulación (4). La bomba Bi (2) representa una bomba utilizada para hacer fluir la sangre a través del circuito Bi (5).

Posteriormente, la bomba F (3) se pone en marcha a un caudal de filtración de 10 ml/min y la sangre se muestrea con el tiempo en la entrada del circuito Bi (5), la salida del circuito Bo (6) y la salida del circuito F (7). Cabe indicar que la bomba F (3) representa una bomba utilizada para hacer fluir la sangre a través del circuito F (7).

Se mide la concentración de albúmina en cada tiempo transcurrido desde la puesta en marcha de la bomba F (3) y se calcula el coeficiente de cribado de albúmina (ScAlb) en cada tiempo transcurrido según la siguiente fórmula.

$$\text{ScAlb (\%)} = \text{CF}/(\text{CBI} + \text{CBo}) \times 100$$

En la fórmula anterior, CF representa la concentración de albúmina (g/ml) en la salida del circuito F (7), CBo representa la concentración de albúmina (g/ml) en la salida del circuito Bo (6) y CBI representa la concentración de albúmina (g/ml) en la entrada del circuito Bi (5).

En la presente invención, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos (ScAlb60) con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos (ScAlb10) se calculó según la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de reducción (\%)} = (\text{ScAlb10} - \text{ScAlb60})/\text{ScAlb10} \times 100$$

En un sitio en el que se utiliza un purificador de la sangre de tipo de reemplazo renal continuo, se desea que el purificador de la sangre se sustituya cada 24 horas o 48 horas para reducir la carga sobre el personal médico. Por lo tanto, es preferente que el purificador de la sangre se pueda utilizar durante 24 horas, de manera preferente, durante 48 horas.

En el módulo de membrana de separación para la utilización médica en el que se introduce el copolímero de la presente invención, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos es, de manera preferente, del 10 % o menos a efectos de seguir utilizando el purificador de la sangre durante 24 horas. Además, a efectos de posibilitar la utilización del purificador de la sangre durante 48 horas o más, es más preferente que la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina sea del 5 % o menos.

Dado que el copolímero utilizado en la presente invención presenta una compatibilidad excelente con la sangre y puede mantener la propiedad de suprimir la adhesión de proteínas durante un periodo de tiempo largo, se utiliza, de manera adecuada, en dispositivos médicos. En particular, el copolímero se utiliza, de manera adecuada, en un purificador de la sangre, en particular, un purificador de la sangre de tipo de reemplazo renal continuo.

EJEMPLOS

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con referencia a ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

<Procedimientos de evaluación>

(1) Peso molecular promedio en número

Se ajustó una solución de LiNO₃ 0,1 N de agua/metanol = 50/50 (proporción en volumen) y se utilizó como una solución reveladora en CPG. En 2 ml de esta solución, se disolvieron 2 mg de un copolímero. En un CPG conectado a una columna (Tosoh GMPW_{XL}), se inyectaron 100 µl de la solución de copolímero. El caudal fue de 0,5 ml/min y el tiempo de medición fue de 30 minutos. La detección se realizó con un detector de índice de refracción diferencial (IR) y el peso molecular promedio en número se calculó a partir del pico derivado del copolímero que apareció alrededor del tiempo de elución de 15 minutos. El peso molecular promedio en número se calculó redondeando el número al millar más cercano. Se utilizó una muestra estándar de óxido de polietileno (de 0,1 kD a 1.258 kD) fabricada por Agilent para preparar una curva de calibración.

(2) Fracción molar de unidad hidrófila

En 2 ml de cloroformo-D, 99,7 % (que contenía TMS al 0,05 % V/V, Wako Pure Chemical Industries), se disolvieron 2 mg del copolímero y la solución se puso en un tubo de muestra de RMN y se sometió a medición por RMN. La temperatura se fijó a temperatura ambiente y el tiempo de integración se fijó a 32 veces. A partir de este resultado

de la medición, utilizando el área de la región rodeada por el pico derivado del protón (3H) unido al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno de vinilpirrolidona observado entre 2,7 y 4,3 ppm y la línea de base: $3A_{PVP}$, y el área de la región rodeada por el pico derivado del protón (1H) unido al carbono en la posición α de carboxilato de vinilo observado entre 4,3 y 5,2 ppm y la línea de base: A_{VC} , se calculó el valor de $A_{PVP}/(A_{PVP} + A_{VC}) \times 100$ y se consideró como la fracción molar de la unidad de vinilpirrolidona. Este procedimiento es un ejemplo de medición de la fracción molar en un copolímero de vinilpirrolidona y de carboxilato de vinilo. En el caso de un copolímero fabricado de una combinación de otros monómeros, se seleccionan los picos derivados de protones apropiados para la determinación de la fracción molar. La fracción molar se calculó redondeando el número a la decena más cercana.

10 (3) Cantidad de introducción de copolímero en la superficie de fibras huecas

Se recortó una membrana de fibras huecas a una forma semicilíndrica con un microtomo y se fijó a un soporte de muestras. La medición se realizó con un ángulo de visión, que es el intervalo que se irradia con luz infrarroja (apertura), de $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$, y un tiempo de integración de 30 veces por punto. La proporción del área del pico $A_{C=C}$ derivado del doble enlace del anillo de benceno de la polisulfona cerca de 1.590 cm^{-1} con respecto al área del pico $A_{C=O}$ derivado del enlace éster de la unidad de carboxilato de vinilo del copolímero cerca de 1.730 cm^{-1} , es decir, se calculó $A_{C=O}/A_{C=C}$. Se midieron tres posiciones de fibra hueca en fibras huecas de un módulo y el valor promedio se consideró como la cantidad del copolímero introducido en la superficie de la fibra hueca. El valor promedio se calculó redondeando el número a dos decimales.

20 (4) Tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina

La tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina se midió de la siguiente manera. En primer lugar, se conectaron un módulo de membrana de fibras huecas (1) y un circuito de sangre, tal como se muestra en la figura 1. Se ajustó la sangre bovina suplementada con heparina de manera que el hematocrito fue del 30 % y la concentración de proteína total fue de 6 a 7 g/dl y se puso en un vaso de precipitados de circulación (4). El vaso de precipitados de circulación (4) que contenía la sangre bovina se mantuvo a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de agua caliente (9) equipado con un calentador (8).

30 Una entrada de un circuito Bi (5), una salida de un circuito Bo (6) y una salida de un circuito F (7) se colocaron en el vaso de precipitados de circulación (4), que contenía 2 litros de la sangre bovina modificada, tal como se ha descrito anteriormente, y se puso en marcha una bomba Bi (2) con un caudal de circulación de 100 ml/min.

35 Posteriormente, se puso en marcha una bomba F (3) a un caudal de filtración de 10 ml/min y la sangre se muestreó con el tiempo en la entrada del circuito Bi (5), la salida del circuito Bo (6) y la salida del circuito F (7).

Se midió la concentración de albúmina en cada tiempo transcurrido desde la puesta en marcha de la bomba F (3) y se calculó el coeficiente de cribado de albúmina ($ScAlb$) en cada tiempo transcurrido según la siguiente fórmula.

$$40 \quad ScAlb (\%) = CF / (C_{Bi} + C_{Bo}) \times 100$$

En la fórmula anterior, CF representa la concentración de albúmina (g/ml) en la salida del circuito F (7), C_{Bo} representa la concentración de albúmina (g/ml) en la salida del circuito Bo (6) y C_{Bi} representa la concentración de albúmina (g/ml) en la entrada del circuito Bi (5).

45 La tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos ($ScAlb_{60}$) con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos ($ScAlb_{10}$) se calculó según la siguiente fórmula. La tasa de reducción se calculó redondeando al número entero más próximo.

$$50 \quad \text{Tasa de reducción (\%)} = (ScAlb_{10} - ScAlb_{60}) / ScAlb_{10} \times 100$$

(5) Procedimiento de ensayo de la adhesión de plaquetas para una membrana plana para la utilización médica

55 Se fijó una cinta de doble cara a una placa circular de 18 mm de diámetro fabricada de poliestireno y se fijó a la misma una membrana plana cortada en un cuadrado de 0,5 cm. Se utilizó una membrana plana sin ningún contaminante, rasguño o pliegue, debido a que las plaquetas pueden adherirse a la superficie de la membrana plana y obstaculizar la evaluación correcta si existe algún contaminante, rasguño o pliegue. La placa circular se unió a un tubo Falcon (marca comercial registrada) cortado de forma cilíndrica (18 mm de diámetro, No. 2051), de manera que la cara a la que se fijó la membrana plana estaba dentro del cilindro y el hueco se rellenó con Parafilm. El interior de este tubo cilíndrico se lavó con solución salina fisiológica y, a continuación, el tubo se rellenó con solución salina fisiológica. Se recogió sangre venosa humana y se añadió heparina a la sangre inmediatamente después de la recogida, de manera que la concentración sería de 50 U/ml. Se descargó la solución salina fisiológica en el tubo cilíndrico y, a continuación, se puso 1,0 ml de la sangre en el tubo cilíndrico dentro de los 10 minutos después de la recogida de la sangre y se agitó a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A continuación, la membrana plana se lavó con 10 ml de solución salina fisiológica y los componentes de la sangre se fijaron con solución salina fisiológica con glutaraldehído

al 2,5 % y se lavaron con 20 ml del agua destilada. La membrana plana lavada se secó a presión reducida a 20 °C y 0,5 Torr durante 10 horas. Esta membrana plana se fijó a un soporte de muestras de un microscopio electrónico de barrido con una cinta de doble cara. Después de esto, se formó una película delgada de Pt-Pd sobre la superficie de la membrana plana mediante pulverización para preparar una muestra. La superficie interior de la muestra de membrana plana se observó con un microscopio electrónico de barrido del tipo de emisión de campo (S800 fabricado por Hitachi, Ltd.) con una ampliación de 1.500 veces y se contó el número de plaquetas adheridas en un campo de visión ($4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$). Cuando se adhirieron 50 o más plaquetas, se supuso que no se ejercía ningún efecto de supresión de la adhesión de plaquetas y el número de plaquetas adheridas se consideró como 50. El valor promedio del número de plaquetas adheridas en 20 campos diferentes de visión cerca del centro de la membrana plana se consideró como el número de plaquetas adheridas ($\text{número}/4,3 \times 10^3 \mu\text{m}^2$).

<Procedimiento de fabricación de un módulo de membrana de fibras huecas>

A 72 partes en peso de N,N-dimetilacetamida y 1 parte en peso de agua, se añadieron 18 partes en peso de polisulfona (Udel P-3500 fabricada por Teijin Amoco) y 9 partes en peso de polivinilpirrolidona (K30 fabricada por BASF), y la mezcla se calentó a 90 °C durante 14 horas para la disolución. Esta solución madre formadora de membrana se descargó desde una hilera cilíndrica doble de tipo orificio que tenía un diámetro exterior de 0,3 mm y un diámetro interior de 0,2 mm, y se descargó una solución de 57,5 partes en peso de N,N-dimetilacetamida y 42,5 partes en peso de agua como un líquido del núcleo, se pasaron la solución madre formadora de membrana y el líquido del núcleo a través de una parte seca que tenía una longitud de 350 mm y condujo a un baño de coagulación de agua al 100 % para producir una fibra hueca. La fibra hueca obtenida tenía un diámetro interior de 200 μm y un grosor de 40 μm . La membrana de fibras huecas se rellenó en un recipiente, de manera que tenía un área de superficie interna de 1,0 m^2 , se envasó y los extremos se abrieron en ambas caras para producir un módulo de membrana de fibras huecas.

(Ejemplo 1)

Se preparó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo utilizando el siguiente procedimiento. Es decir, se mezclaron 19,5 g de un monómero de vinilpirrolidona, 17,5 g de un monómero de propanoato de vinilo, 56 g de alcohol t-amílico como disolvente de polimerización y 0,175 g de 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) como iniciador de polimerización, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para detener la reacción, se concentró y, a continuación, se cargó en hexano. Se recogió el precipitado blanco depositado y se secó a presión reducida para producir 21,0 g de un copolímero. A partir del resultado de $^1\text{H-RMN}$, se encontró que la fracción molar de la unidad de vinilpirrolidona fue del 60 %. Además, a partir del resultado de la medición de CPG, el peso molecular promedio en número M_n del copolímero fue de 16.500.

Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica, en el que se introdujo el copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo preparado en la superficie de la fibra hueca de polisulfona, mediante el siguiente procedimiento. Se hizo pasar una solución acuosa de etanol al 1,0 % en peso, en la que se disolvieron 300 ppm del copolímero, desde la entrada lateral de la sangre a la entrada del lado del dializado del módulo de membrana de fibras huecas producido mediante el procedimiento de fabricación mencionado anteriormente. Además, se hizo pasar una solución acuosa de etanol al 0,1 % en peso desde la entrada lateral de la sangre a la entrada lateral del dializado del módulo de membrana de fibras huecas y desde la entrada lateral de la sangre a la salida lateral de la sangre del mismo, y el módulo se irradió con 25 kGy de rayos γ para producir un módulo de membrana de separación para la utilización médica. A partir de los resultados de medición de ATR-IR, se encontró que la cantidad de introducción (proporción de área) del copolímero en la superficie interior de la fibra hueca fue de 0,06 de promedio. Se midió el coeficiente de cribado de albúmina del módulo de membrana de separación producido para la utilización médica. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 2 %.

[Tabla 1]

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7
Unidad hidrófila	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona	Vinil caprolactama	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona
Unidad hidrófoba	Propanoato de vinilo	Propanoato de vinilo	Pivalato de vinilo	Butirato de vinilo	Propanoato de vinilo	Benzoato de vinilo	2-Etilhexanoato de vinilo
Número de átomos de carbono de la cadena lateral terminal	2	2	4	3	2	6	7
Peso molecular promedio en número	16.500	16.500	3.900	2.100	20.800	2.900	4.500
Fracción molar de la unidad de vinilpirrolidona (%)	60	60	70	60	70	80	80
Concentración de llenado (ppm)	300	200	300	300	300	300	300
Tasa de reducción de coeficiente de tamizado de albúmina (%)	2	4	3	9	7	8	8

(Ejemplo 2)

5 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que la concentración de la solución acuosa de etanol del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo se cambió a 200 ppm, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 4 %. Además, a partir de los resultados de medición de ATR-IR, se encontró que la cantidad de introducción (proporción de área) del copolímero en la superficie interior de la fibra hueca fue de 0,05 de promedio.

(Ejemplo 3)

15 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/pivalato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 70 %, peso molecular promedio en número: 3.900) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 3 %.

(Ejemplo 4)

25 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/butirato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 60 %, peso molecular promedio en número: 2.100) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 9 %.

(Ejemplo 5)

35 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinil caprolactama/propanoato de vinilo (fracción molar de vinil caprolactama: 70 %, peso molecular promedio en número: 20.800) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 7 %.

(Ejemplo 6)

45 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/benzoato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 80 %, peso molecular promedio en número: 2.900) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 8 %.

(Ejemplo 7)

55 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/2-etilhexanoato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 80 %, peso molecular promedio en número: 4.500) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 8 %.

(Ejemplo comparativo 1)

65 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que no se introdujo copolímero, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal

como se muestra en la tabla 1, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 70 %.

[Tabla 2]

	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2	Ejemplo comparativo 3	Ejemplo comparativo 4	Ejemplo comparativo 5	Ejemplo comparativo 6
Unidad hidrófila	-	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona
Unidad hidrófoba	-	-	Acetato de vinilo	Acetato de vinilo	Decanoato de vinilo	Nonanoato de vinilo
Número de átomos de carbono de la cadena lateral terminal	-	0	1	1	9	8
Peso molecular promedio en número	-	360.000	3.900	3.900	19.000	4.400
Fracción molar de la unidad de vinilpirrolidona (%)	-	100	60	60	80	80
Concentración de llenado (ppm)	-	300	300	200	300	300
Tasa de reducción de coeficiente de tamizado de albúmina (%)	70	60	15	23	17	25

(Ejemplo comparativo 2)

5 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó polivinilpirrolidona ("K90" fabricada por BASF) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 2, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 60 %.

10 (Ejemplo comparativo 3)

15 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/acetato de vinilo ("Kollidon VA64" fabricado por BASF) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 2, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 15 %.

20 (Ejemplo comparativo 4)

25 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo comparativo 3, excepto en que la concentración del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/acetato de vinilo ("Kollidon VA64" fabricado por BASF) se cambió a 200 ppm, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 2, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 23 %.

(Ejemplo comparativo 5)

30 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/decanoato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 80 %, peso molecular promedio en número: 19.000) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 2, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 17 %.

(Ejemplo comparativo 6)

40 Se produjo un módulo de membrana de separación para la utilización médica de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/nonanoato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 80 %, peso molecular promedio en número: 4.400) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo, y se midió el coeficiente de cribado de albúmina. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 2, la tasa de reducción del coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 60 minutos con respecto al coeficiente de cribado de albúmina después de un tiempo de perfusión de 10 minutos fue del 25 %.

<Procedimiento de fabricación de una membrana plana>

50 Se cortó una película de tereftalato de polietileno (fabricado por Toray Industries, Inc.) con un grosor de 5 μm en una pieza de 5 cm^2 y se colocó en un tubo de centrifuga de 15 ml (fabricado por AS ONE Corporation). El interior del tubo de centrifuga se llenó con una solución acuosa de copolímero que tenía una concentración de 0,1 ppm, el tubo se cubrió y la película se irradió con 25 kGy de rayos γ para producir una membrana plana.

55 (Ejemplo 8)

60 Se produjo una membrana plana utilizando un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo (fracción molar por unidad de vinilpirrolidona: 60 %, peso molecular promedio en número: 16.500) como copolímero, según el procedimiento de fabricación de membrana plana mencionado anteriormente. Como resultado del ensayo de adhesión de plaquetas de la membrana plana obtenida, tal como se muestra en la tabla 3, el número de plaquetas adheridas fue de 9 y se encontró que la adhesión de las plaquetas se suprimió ampliamente.

[Tabla 3]

	Ejemplo 8	Ejemplo comparativo 7	Ejemplo comparativo 8	Ejemplo comparativo 9
Unidad hidrófila	Vinilpirrolidona	-	Vinilpirrolidona	Vinilpirrolidona
Unidad hidrófoba	Propanoato de vinilo	-	-	Acetato de vinilo
Número de átomos de carbono de la cadena lateral terminal	2	-	0	1
Peso molecular promedio en número	16.500	-	12.000	3.900
Fracción molar de la unidad de vinilpirrolidona (%)	60	-	100	60
Número de plaquetas adheridas (número)	9	46	42	38

(Ejemplo comparativo 7)

- 5 Se produjo una membrana plana de la misma manera que en el ejemplo 8, excepto en que no se utilizó copolímero y se llevó a cabo un ensayo de adhesión de plaquetas. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, el número de plaquetas adheridas fue de 46, y se encontró que se adhirieron un gran número de plaquetas.

(Ejemplo comparativo 8)

- 10 Se produjo una membrana plana de la misma manera que en el ejemplo 8, excepto en que se utilizó polivinilpirrolidona ("K30" fabricada por BASF) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo y se llevó a cabo un ensayo de adhesión de plaquetas. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, el número de plaquetas adheridas fue de 42, y se encontró que se adhirieron un gran número de plaquetas.

(Ejemplo comparativo 9)

- 20 Se produjo una membrana plana de la misma manera que en el ejemplo 8, excepto en que se utilizó un copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/acetato de vinilo ("Kollidon VA64" fabricado por BASF) en lugar del copolímero aleatorio de vinilpirrolidona/propanoato de vinilo y se llevó a cabo un ensayo de adhesión de plaquetas. Como resultado, tal como se muestra en la tabla 3, el número de plaquetas adheridas fue de 38, y se encontró que se adhirieron un gran número de plaquetas.

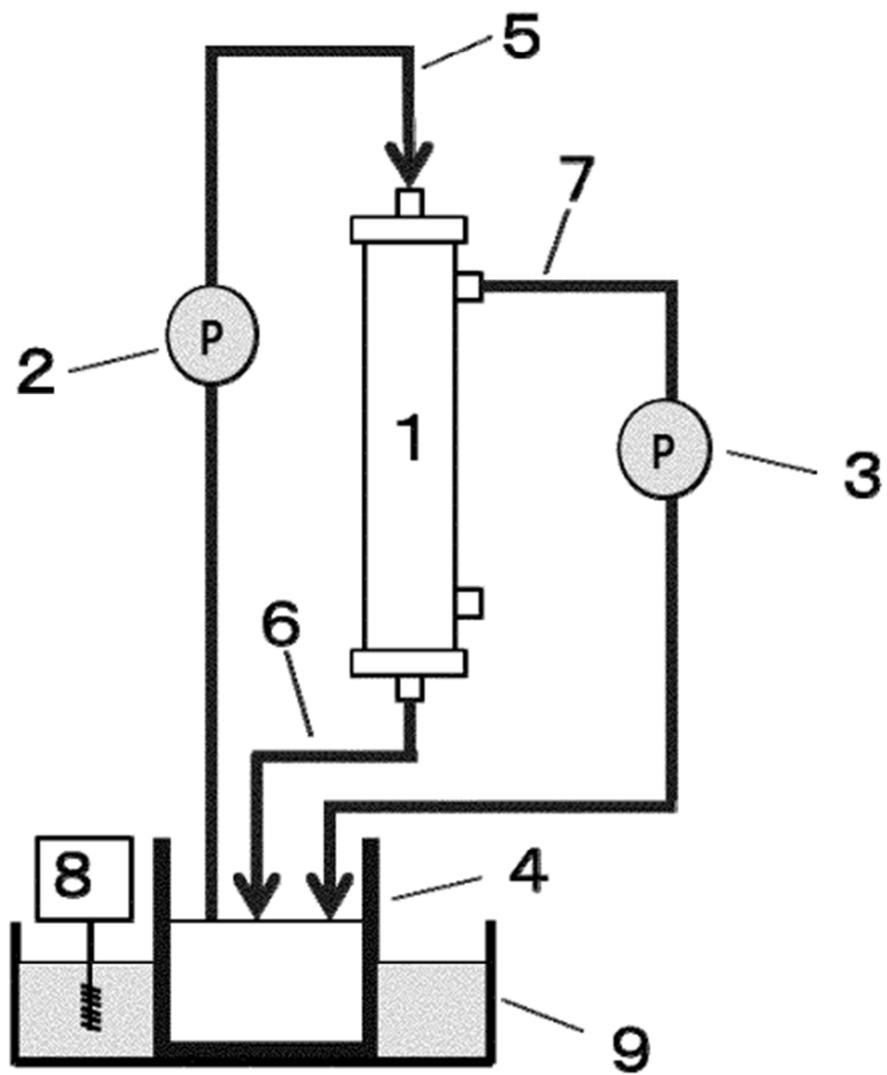
DESCRIPCIÓN DE LOS SIGNOS DE REFERENCIA

- 25 1: módulo de membrana de fibras huecas
 2: Bomba Bi
 3: Bomba F
 4: Vaso de precipitados de circulación
 30 5: Circuito Bi
 6: Circuito Bo
 7: Circuito F
 8: Calentador
 9: Baño de agua caliente
 35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo médico que comprende un copolímero que comprende una unidad hidrófila y una unidad hidrófoba, en el que la unidad hidrófoba incluye, como mínimo, una unidad de carboxilato de vinilo, la unidad de carboxilato de vinilo tiene 2 o más y 7 o menos átomos de carbono en un extremo de la cadena lateral de la misma, y en el que el dispositivo médico comprende el copolímero introducido, como mínimo, en una parte de una superficie del mismo que está en contacto con un componente biológico.
- 10 2. Dispositivo médico, según la reivindicación 1, en el que la unidad hidrófila del copolímero incluye una unidad de vinilpirrolidona.
- 15 3. Dispositivo médico, según la reivindicación 1 o 2, en el que el copolímero tiene un peso molecular promedio en número de 2.000 o más, determinado mediante cromatografía de permeación en gel (CPG).
4. Dispositivo médico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la unidad hidrófila del copolímero tiene una fracción molar con respecto al copolímero completo del 30 % o más y del 90 % o menos.
- 20 5. Dispositivo médico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la unidad hidrófila y la unidad hidrófoba del copolímero se disponen de manera aleatoria o alternante.
6. Dispositivo médico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el copolímero es antitrombótico.
- 25 7. Dispositivo médico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un módulo de membrana de separación, que comprende una membrana de separación que incluye el copolímero.
8. Dispositivo médico, según la reivindicación 7, en el que la membrana de separación incluye un polímero a base de polisulfona como materia prima principal.
- 30 9. Dispositivo médico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un purificador de la sangre que comprende el copolímero.
10. Dispositivo médico, según la reivindicación 9, en el que el purificador de la sangre es de un tipo de reemplazo renal continuo.

[Fig 1]



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- JP 6238139 A
- JP 2009262147 A
- JP 2005518841 A
- US 2013306544 A1
- US 2014061121 A1
- US 2014158611 A1
- US 2005273031 A1

10