

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 932**

21 Número de solicitud: 201500437

51 Int. Cl.:

**A61M 1/38**

(2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**09.06.2015**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**14.12.2016**

Fecha de concesión:

**27.09.2017**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**04.10.2017**

73 Titular/es:

**FUNDACIÓN CENTRO DE INNOVACIÓN Y  
DEMOSTRACIÓN TECNOLOGÍA (100.0%)**

**C/ Pinar, Nº 5  
28006 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**PORCAR VIVES, Javier;  
ROS PÉREZ, Rafael y  
DE JULIÁN ORTIZ, Jose Vicente**

54 Título: **Dispositivo para la eliminación del platino en el flujo sanguíneo**

57 Resumen:

Dispositivo de eliminación del platino en el flujo sanguíneo, partiendo de (1) que es el flujo sanguíneo que contiene Pt., se realiza una plasmaféresis (2) separando el flujo sanguíneo en (3) plasma y (4) células sanguíneas. El plasma (3) atraviesa un sistema de intercambio (6) el cual consiste en un recipiente relleno de un metal activo que ha sido esterilizado, como aluminio, hierro, cinc o galio en una forma con gran superficie específica (5). El platino es retenido y se intercambia por un catión que es liberado al plasma. Una vez realizado este proceso el plasma queda libre de platino (7) y pasa a un mezclador de celular (8) donde se le añaden las células sanguíneas obteniéndose sangre libre de platino (9).

ES 2 593 932 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

DESCRIPCIÓN

**DISPOSITIVO PARA LA ELIMINACION DEL  
PLATINO EN EL FLUJO SANGUINEO**

Actualmente, en los tratamientos de quimioterapia del  
cáncer, se utilizan complejos de metales pesados como el  
5 platino para la eliminación de las células mutantes, que por  
su mayor capacidad de crecimiento acumulan mayor  
cantidad de metales pesados.

La presencia de platino como metal pesado en el flujo  
sanguíneo presenta una serie de efectos secundarios  
10 negativos para distintos órganos del cuerpo humano, dado  
que se elimina mediante filtración a través del riñón.

La presente invención se refiere al control de la cantidad de  
platino en la sangre y de sus efectos secundarios. Por tanto,  
el objeto de la presente invención es un dispositivo para  
15 controlar y eliminar, en su caso, el platino en el flujo  
sanguíneo proveniente del cisplatino, carboplatino y  
oxaliplatino, que se utilizan para el tratamiento de distintos  
tumores malignos, mediante su introducción intravenosa en  
la sangre.

20 La presente invención debe encuadrarse como un avance en  
el sector de la biomedicina que supone poder eliminar los  
efectos secundarios de los principios activos basados en el  
platino y reducir incluso los tiempos de los ciclos del  
tratamiento con complejos de platino, que de forma natural  
25 se elimina por el riñón.

## **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El cisplatino, Cis-diaminodicloroplatino (II) también conocido como CDDP, es un complejo metálico usado en quimioterapia para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

5 Aunque en general se clasifica al cisplatino como un agente alquilante, carece de grupo alquil, por lo que no puede generar reacciones alquilantes. Su clasificación correcta sería como un pseudo-alquilante. Reacciona *in vivo*, intercalándose en el ADN celular, produciendo la unión  
10 cruzada entre dos bases y causando la apoptosis de la célula (muerte celular programada) cuando ésta intenta dividirse por mitosis. Otros complejos que actúan de forma similar son el carboplatino y oxaliplatino.

Se usan en el tratamiento del cáncer testicular, ovárico,  
15 vesical, de cabeza y cuello, esofágico, pulmonar, de mama, cervical, de estómago, próstata, linfoma, neuroblastomas, sarcomas, mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. Normalmente se administran en forma de infusión intravenosa.

20 Para que la acumulación de los metales no perjudique a las células sanas y poder suministrar una cantidad de metales pesados solo a determinadas células, se ha estudiado la posibilidad de eliminar los metales pesados cuando ya hayan cumplido su misión con las células mutantes y antes de  
25 perjudicar a las células sanas.

Debido a su estructura química, los átomos de cloro del cisplatino son más factibles de sufrir metabolización mediante reacciones de sustitución por nucleófilos (tales como el agua o grupos sulfhidrilos) que reacciones metabólicas catalizadas por enzimas. Esto favorece la inestabilidad del cisplatino en matrices biológicas. La relación de cisplatino y platino total libre (ultrafiltrable) en plasma varía considerablemente entre pacientes, desde 0,5 a 1,1 tras de una dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.

10 Estado de la Técnica:

Aunque el cisplatino es ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores malignos, la dosis administrada es limitada debido a efectos secundarios tales como la nefrotoxicidad. La hemodiálisis (HD) puede contrarrestar la nefrotoxicidad del cisplatino. En efecto, los niveles plasmáticos de platino no unido a proteínas, que puede ser eliminado por diálisis, juegan un papel importante en los efectos antitumorales y en la aparición de efectos secundarios. A una dosis de 100 mg de cisplatino, administrada mediante inyecciones locales intra-arteriales, el platino no unido a proteínas puede eliminarse tres veces más rápido con la utilización de HD. El área bajo la curva tiempo-concentración plasmática de platino total de hasta 5 horas después de la inyección intra-arterial se redujo en un 46%.

25 Cuando dosis de 200 o 250 mg se administran

conjuntamente con HD, los niveles plasmáticos máximos bajaron hasta el mismo grado que cuando se inyectó 100 mg sin HD concomitante. Se pudo comprobar una clara reducción en la incidencia de efectos secundarios, así como  
5 una reducción en la gravedad de la nefrotoxicidad con dosis de 100 mg con HD. No se observaron efectos secundarios graves incluso cuando 200 o 250 mg se administraron de forma concomitante con HD. Los efectos antitumorales no se vieron afectados. Estos resultados indican que la  
10 quimioterapia con inyecciones locales intra-arteriales de cisplatino concomitante con HD no sólo reduce los efectos secundarios sistémicos, en particular la nefrotoxicidad, sino que también permite dosis más altas en el mismo tumor y se puede aplicar en pacientes con disfunción renal. De hecho,  
15 pacientes que requieren HD pueden ser tratados con cisplatino y muestran parámetros farmacocinéticos dentro de la normalidad.

Han sido descritos otros métodos extracorpóreos para la eliminación de metales tóxicos en sangre, con el uso de  
20 agentes quelantes. (Concurrent weekly cisplatin chemotherapy and radiotherapy in a haemodialysis patient with locally advanced cervix cancer. Zahra MA, Taylor A, Mould G, Coles C, Crawford R, Tan LT. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Feb; Extracorporeal complexation and  
25 haemodialysis for the treatment of cadmium poisoning. I.

Effects of four chelators on the in vitro elimination of cadmium from human blood. Sheabar FZ, Yannai S. Pharmacol Toxicol. 1989 Mar).

### **DESCRIPCION DE LA INVENCION**

- 5 El objeto de la invención es la eliminación de platino en sangre resultante de quimioterapias con complejos de este metal. La eliminación de platino divalente en sangre se efectúa por un método extracorpóreo análogo a la hemodialis (HD), en que las células en suspensión en sangre deben
- 10 separarse del plasma en un primer paso llamado plasmaféresis. Para la realización de la plasmaféresis es necesaria la adición de un agente anticoagulante tal como el citrato, heparina o similares. En el segundo paso, el plasma atraviesa un sistema en que entra en contacto con un metal
- 15 activo de baja toxicidad, como aluminio, hierro, cinc o galio, con lo que se produce el intercambio del platino, que queda precipitado y se libera el catión del metal correspondiente al plasma. En el tercer paso, se vuelve a restaurar la sangre uniendo células y plasma para volver a ingresarla al paciente.
- 20 El platino libre proveniente del cisplatino y otros complejos de platino como carboplatino y oxaliplatino, se une mayoritariamente a las proteínas plasmáticas incluyendo albúmina, transferrina y gammaglobulina. Tras dos horas de finalizada una infusión de tres horas, el 90 % del platino
- 25 plasmático se encuentra unido a proteínas. El complejo

formado por las proteínas y el platino proveniente del cisplatino, no se disocia significativamente y es eliminado lentamente con una vida media de, como mínimo, 5 días. La eliminación después de una hora de la administración de una  
5 dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> es de entre un 13% y 17 % y es excretado en orina. El aclaramiento renal de cisplatino y platino libre (ultrafiltrable) excede al aclaramiento de creatinina, indicando que estas moléculas son excretadas activamente por los riñones. Con la invención de la eliminación del platino en el  
10 fluido sanguíneo a dos hora de la finalización de la infusión o de la inyección local intra-arterial se debe insertar en el paciente una fístula arteriovenosa de Cimino-Brescia, tal como se utiliza con los pacientes en diálisis, para pasar el fluido sanguíneo a plasmaféresis, iniciando, así, el primer  
15 paso del dispositivo descrito en la presente invención para separar las células sanguíneas del plasma. Ello permite acortar los ciclos actuales de 21 días entre infusiones de cisplatino, lo que permite concentrar los picos de acción máxima y elimina en lo posible las largas colas de  
20 recuperación para contrarrestar sus efectos secundarios, después de la infusión del cisplatino.

### **BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 muestra la descripción del dispositivo de eliminación del platino en el flujo sanguíneo.

Partimos de (1) que es el flujo sanguíneo que contiene Pt libre. A continuación realizamos una plasmaféresis (2) separando el flujo sanguíneo en (3) Plasma y (4) Células sanguíneas. El plasma (3) pasa a través de nuestro  
5 dispositivo de eliminación de platino (6) el cual contiene un sistema de intercambio consistente en un recipiente relleno de lana estéril, u otra forma de presentación de elevada superficie específica, de un metal activo como aluminio, hierro, cinc o galio (5). A continuación, y una vez filtrado el  
10 plasma sanguíneo libre de platino (7), lo pasamos a un mezclador de celular (8) donde se vuelve a mezclar con (4) células sanguíneas, obteniéndose de esta manera sangre libre de platino (9).

### **DESCRIPCION DE LA FORMA DE REALIZACION**

#### **PREFERIDA.**

15 La invención consiste en un dispositivo para la eliminación de platino divalente en sangre por un método extracorpóreo.  
Tomamos el fluido sanguíneo que contiene platino libre (1). Éste se debe pasar a través de un dispositivo de  
20 plasmaféresis (2) que se encarga de separar las células sanguíneas en suspensión del plasma sanguíneo. Para la realización de la plasmaféresis es necesaria la adición de un agente anticoagulante tal como el citrato, heparina o similares. Dicha separación de células puede realizarse  
25 mediante centrifugación, filtración u otros procesos análogos.



La plasmaféresis produce dos corrientes o flujos: por un lado el plasma separado (3) y por otro las células sanguíneas (4).

A continuación, el plasma separado (3) en la etapa anterior entra en el dispositivo objeto principal de la invención (6). El sistema de intercambio consta de múltiples tubos paralelos rellenos con lana esterilizada de un metal activo de baja toxicidad (5). Dicho metal puede ser aluminio, hierro, cinc o galio, pero el metal preferido es el hierro. El platino es retenido en dichos tubos al intercambiarse por Fe (II) que es liberado al plasma. Cada catión de platino (II) es intercambiado por un catión de Fe(II), de esta manera se va sustituyendo todo el platino por hierro uno a uno el cual es mucho más tolerable por el cuerpo humano y además, a las concentraciones usuales de platino en sangre se halla dentro de los límites normales para el hierro en sangre.

La concentración máxima de hierro en sangre podemos estimarla en 0,0003 M. Una administración de cisplatino de 100 mg/m<sup>2</sup> hace que se alcance un tercio de ese valor de concentración total de platino. En efecto, 100 mg/m<sup>2</sup> equivalen a 2,63 mg/kg en un paciente medio.

Como al intercambiar por hierro metálico un mol de cisplatino se produce un mol de ion hierro, existe un buen margen de seguridad en cuanto a posibles efectos de un aumento de este catión en sangre.

La Lana de hierro esterilizada (5) ofrece la superficie optima para el intercambio de metales de Pt por el hierro, facilitando el cambio de uno por el otro.

El plasma libre de platino (7), se conduce a (8) un mezclador  
5 celular.

Por otro lado las células sanguíneas (4), separadas del plasma, son conducidas también al dispositivo mezclador (8), para la unión de las dos corrientes (7) y (4) para constituir el flujo sanguíneo libre de platino (9).

10 Así mediante este dispositivo hemos conseguido que las células sanguíneas y el plasma libre de platino sean combinadas para restituir el flujo sanguíneo antes de volver a ingresarlo al paciente. (8).

15

20

## **REIVINDICACIONES**

1°.- DISPOSITIVO PARA LA ELIMINACION DE PLATINO EN EL FLUJO SANGUINEO, que consiste en:

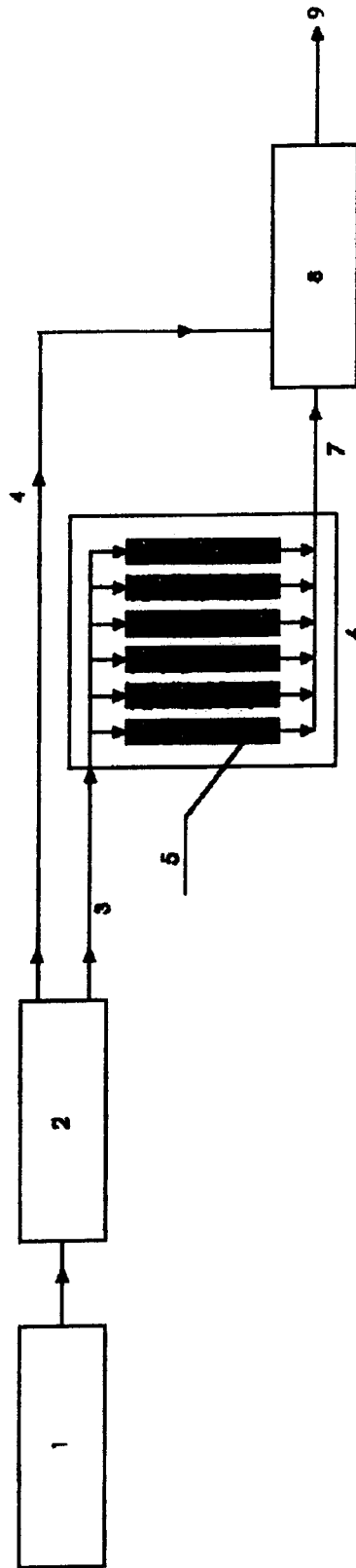
5 - Sistema de plasmaféresis para la separación de las células sanguíneas.

10 - Sistema de intercambio de plasma sanguíneo procedente de plasmaféresis consistente en un recipiente que contiene lana de un metal activo estéril y de baja toxicidad, aluminio, hierro, cinc o galio, para intercambiar el platino (II) por el catión correspondiente que se incorpora al plasma sanguíneo.

- Mezclador celular para unir el plasma procesado con las células sanguíneas para formar el fluido sanguíneo libre de platino.

15

FIGURA -1-





②① N.º solicitud: 201500437

②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.06.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61M1/38** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	IBRAHIM, R. B. et al. "Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose". Seminars in Dialysis, 2012, Vol. 25, N. 2, páginas 176-189. Ver resumen; páginas 176, columna 2, párrafo 2; tabla 3, entrada 1.	1
A	CHOI, J. et al. "Successful Treatment of Cisplatin Overdose with Plasma Exchange". Yonsei Medical Journal, 2002, Vol. 43, N. 1, páginas 128-132. Ver resumen.	1
A	HOFMANN, G. et al. "Plasmapheresis reverses all side-effects of a cisplatin overdose – a case report and treatment recommendation". BMC Cancer, 2006, Vol. 6, N. 1, páginas 1-7. Ver conclusiones.	1
A	ZAHRA, M. A. et al. "Concurrent Weekly Cisplatin Chemotherapy and Radiotherapy in a Haemodialysis Patient with Locally Advanced Cervix Cancer". Clinical Oncology, 2008, Vol. 20, páginas 6-11. Ver resumen.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
04.10.2016

Examinador  
N. Martín Laso

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61M

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, BIOSIS, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.10.2016

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	IBRAHIM, R. B. et al. "Medications in patients treated with therapeutic plasma exchange: prescription dosage, timing, and drug overdose". <i>Seminars in Dialysis</i> , 2012, Vol. 25, N. 2, páginas 176-189.	2012
D02	CHOI, J. et al. "Successful Treatment of Cisplatin Overdose with Plasma Exchange". <i>Yonsei Medical Journal</i> , 2002, Vol. 43, N. 1, páginas 128-132.	2002
D03	HOFMANN, G. et al. "Plasmapheresis reverses all side-effects of a cisplatin overdose – a case report and treatment recommendation". <i>BMC Cancer</i> , 2006, Vol. 6, N. 1, páginas 1-7.	04.06.2006

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere un dispositivo para la eliminación de platino en el flujo sanguíneo.

Los documentos D01-D03 divulgan sistemas de eliminación de cisplatino del flujo sanguíneo formados por un sistema de plasmaféresis y un mezclador celular. Dichos sistemas permiten la realización en continuo de varios ciclos de intercambio de plasma para la eliminación de sobredosis de cisplatino en sangre (D01: resumen; páginas 176, columna 2, párrafo 2; tabla 3, entrada 1. D02: resumen. D03: discusión).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 de la solicitud y lo divulgado en dichos documentos, considerados los más cercanos en el estado de la técnica, reside en que el tratamiento del flujo sanguíneo se realiza en un equipo que además del sistema de plasmaféresis y el mezclador celular incorpora un sistema de intercambio metálico, lo que permite la eliminación en el flujo sanguíneo no solo del cisplatino sino también del platino libre proveniente de los diversos fármacos que se utilizan en los tratamientos de quimioterapia, al intercambiarse dicho metal por otros de menos toxicidad (aluminio, hierro, cinc o galio).

Se considera que no existen indicios en el estado de la técnica que orienten a llevar a cabo una etapa de intercambio iónico además de la etapa de plasmaféresis para la eliminación de platino del flujo sanguíneo y, por lo tanto no se considera obvio incorporar a los sistema de plasmaféresis conocidos un intercambiador iónico formado por lana de un metal activo como el definido en la solicitud para favorecer así la eliminación de platino libre tras el tratamiento de quimioterapia, lo que permite acortar los ciclos actuales entre infusiones de cisplatino utilizado como fármaco en dichos tratamientos.

En consecuencia, la invención definida en la reivindicación 1 es nueva y posee actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 1171986).