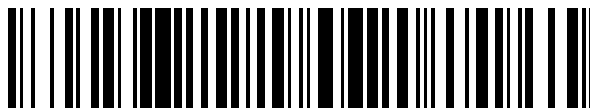


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 802**

21 Número de solicitud: 201830130

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

14.02.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

16.08.2019

71 Solicitantes:

FUNDACIÓN DE NEUROCIENCIAS (100.0%)

Carretera Latores, 14

33196 OVIEDO (Asturias) ES

72 Inventor/es:

MENÉNDEZ GONZÁLEZ, Manuel

74 Agente/Representante:

MOYA ALISES, Hipólito

54 Título: **DISPOSITIVO PARA LA ELIMINACIÓN SELECTIVA DE MOLÉCULAS DE TEJIDOS O FLUIDOS**

57 Resumen:

Dispositivo para la eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos.

La presente invención se refiere a un dispositivo implantable para la eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos, cuya finalidad es la de permitir llevar a cabo la eliminación selectiva de una determinada molécula de interés (molécula diana) de cualquier tipo de tejido o solución fluida, incluyendo tejidos o fluidos biológicos. El funcionamiento del dispositivo se consigue mediante la acción complementaria de moléculas de unión específica (6) (anticuerpos) dirigidos contra la molécula diana (4) en el interior del dispositivo con una membrana nanoperforada (8), cuyos poros son de tamaño superior a la molécula diana (4), pero inferior al de los anticuerpos, de manera que el fluido pueda ser extraído a través de un segundo catéter (9) con una menor concentración de moléculas diana (4).

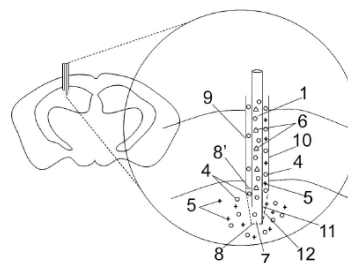


FIG. 2

DISPOSITIVO PARA LA ELIMINACIÓN SELECTIVA DE MOLÉCULAS DE TEJIDOS O FLUIDOS

DESCRIPCIÓN

5

OBJETO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un dispositivo implantable para la eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos, cuya finalidad es la de permitir llevar a cabo la eliminación selectiva de una determinada molécula de interés (molécula diana) de cualquier tipo de tejido o solución fluida, incluyendo tejidos o fluidos biológicos.

15 El dispositivo de la invención permite adicionalmente extraer el fluido en el que se localiza el dispositivo así como poder administrar sustancias en el mismo (por ejemplo para administrar enzimas que favorezcan la degradación de depósitos de la molécula diana).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Las técnicas que implican la eliminación de macromoléculas que se consideran mediadores de procesos patológicos de los fluidos biológicos se han aplicado desde comienzos del siglo 20. Las más conocidas, denominadas de forma general plasmaféresis o intercambio de plasma, consisten en la separación del componente celular y líquido de la sangre (plasma) que se procesa para eliminar, de forma más o menos selectiva, alguno de sus
25 componentes. Tras el tratamiento, el plasma se reinfunde.

En la práctica clínica, los términos plasmaféresis e intercambio de plasma se usan como sinónimos, aunque en la gran mayoría de las ocasiones el plasma separado de la sangre se elimina y se reemplaza con el mismo volumen de una solución de reemplazo. Estas técnicas, sin embargo, adolecen de especificidad (selectividad), esto es, eliminan una gran
30 cantidad de diferentes sustancias, entre las que se pueden encontrar anticuerpos, inmunocomplejos, crioglobulinas, componentes del complemento, lipoproteínas, toxinas unidas a proteínas y otras sustancias desconocidas. De hecho, el mecanismo exacto a través del cual la plasmaféresis ejerce su efecto terapéutico es desconocido.

Filtros/columnas para la eliminación de endotoxinas: son dispositivos extracorpóreos utilizados para eliminar endotoxinas del plasma por hemoperfusión / adsorción. Se basan en el uso de adsorbentes formados por resinas o carbono capaces de eliminar toxinas endógenas y exógenas al combinarse con ellos.

- 5 · Toraymyxin®: incorpora polimixina B (antibiótico que se caracteriza por generar una fuerte unión con la endotoxina circulante en el flujo sanguíneo) en fibras de poliestireno y polipropileno.
- LPS adsorber (Alteco Medical AB): este dispositivo está formado por dos discos de polietileno poroso cubiertos con un péptido sintético que tiene una alta capacidad de
10 absorción de endotoxinas.
- Oxiris (Gambro-Hospal–Baxter): se trata de un filtro de polisulfona y poliacrilonitrilo con capacidad para adsorber citocinas proinflamatorias y endotoxinas (experiencia clínica limitada).
- Sistema MATISSE-Fresenius: se basa en la afinidad de las endotoxinas por la
15 albúmina humana. Este sistema incorpora albúmina en un filtro de polimetacrilato. Estudios clínicos de seguridad y tolerancia realizados. Pendiente de demostrar eficacia clínica.
- Cytosorb®: material poroso de poliestireno y divinilbenceno que reduce los niveles de citoquinas circulantes (IL-1ra, IL-6, IL-10, IL-8, IL-1) en modelos animales y en
20 humanos con sepsis severa o shock séptico. Estudios realizados con pocos pacientes.
- CTR column: se trata de una columna formada por celulosa combinada con un ligando orgánico hidrofóbico. La columna CTR lo hace posible eliminar citocinas y enterotoxinas con pesos moleculares entre 5000 y 50,000 Da. En estudios en rata con resultados satisfactorios.

25 Eliminación de lipoproteínas

- DALI®: Este dispositivo permite la adsorción directa de lipoproteínas y LDL-colesterol en pacientes con hipercolesterolemia refractaria tratamientos convencionales.

- TheraSorb™ LDL therapy system (Miltenyi Biotec): consiste en dos sistemas de adsorción (formados por sefarosa) reutilizables, disponibles en diferentes tamaños, que eliminan el colesterol LDL, Lp (a) y VLDL de la sangre del paciente.

5 Los dispositivos anteriormente mencionados incluyen cierta selectividad, sin duda mayor que las técnicas genéricas de plasmaféresis o filtrado extracorpóreo tradicionales. Sin embargo, son los sistemas basados en la reacción antígeno-anticuerpo los que introducen un importante elemento de selectividad (especificidad), y los convierte en herramientas formidables para la detección, captura y eliminación de macromoléculas con propiedades antigénicas.

10 Un análisis pormenorizado de los avances realizados hasta la fecha en el desarrollo y validación de sistemas para la eliminación selectiva de moléculas basados en inmunotecnología, revela escasos adelantos. Los únicos dispositivos de base inmunotecnológica que se emplean actualmente se utilizan para la eliminación de anticuerpos patógenos y no están basados en la reacción de reconocimiento del antígeno
15 por parte de la fracción Fab del anticuerpo y, por tanto, podrían clasificarse como semiselectivos. Los métodos inmunotecnológicos actuales se engloban dentro de las metodologías conocidas como inmunoadsorción en columna o inmunoadsorción extracorpórea.

20 La inmunoadsorción extracorpórea consiste en la recolección del plasma del paciente (mediante un procedimiento de aféresis), y su circulación a través de una columna que logra eliminar, de forma selectiva, los inmunocomplejos circulantes y la IgG. La eliminación terapéutica de anticuerpos se utiliza en la práctica clínica para tratar una gran variedad de enfermedades de naturaleza autoinmune y en el trasplante de órganos. Entre ellos se encuentran:

- 25
- Immunosorba® (Fresenius Medical Care): la columna contiene la proteína A altamente purificada inmovilizada en un sustrato de sefarosa. Los inmunocomplejos se unen a la proteína A y, por lo tanto, se eliminan selectivamente del plasma. El plasma puede devolverse al paciente, eliminando así la necesidad de un intercambio de plasma.

- GLOBAFFIN® (Fresenius Medical Care): columnas de sefarosa en las que se encuentra inmovilizado el péptido sintético GAM-146, con afinidad por anticuerpos.
- Ig-Therasorb® (Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach): Durante un tratamiento de aféresis, dos cartuchos reutilizables eliminan selectivamente los anticuerpos y los complejos inmunes de la sangre del paciente. Se trata de columnas recubiertas con anti-Ig humana (de oveja).
- Selesorb® (Kaneka Medical Products): Específicamente diseñado para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico. SELESORB® está diseñado para eliminar anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-cardiolipina y / o complejos inmunes de pacientes con LES. El mecanismo de adsorción SELESORB® se basa en la quimioadsorción realizada por sulfato de dextrano inmovilizado en perlas de celulosa.
- La casa comercial Asahi Kasei Medical (Japón) dispone además de filtros específicos para enfermedades neurológicas (Myasthenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, Chronic polineuropatía desmielinizante inflamatoria, esclerosis múltiple), para enfermedades autoinmunes y para la eliminación selectiva de bilirrubina y ácidos biliares.

Como se mencionaba anteriormente, la eliminación terapéutica de anticuerpos en estos métodos se logra de forma semiselectiva. Existe un sistema en desarrollo basado en un filtro de anticuerpos específicos de fibra hueca (extracorporeal-specific antibody filter, SAF) que elimina selectivamente anticuerpos de una especificidad dada directamente a partir de sangre completa, sin separación del plasma y con una eliminación mínima de proteínas plasmáticas distintas de los anticuerpos dirigidos. El SAF consta de una membrana de diálisis de fibra hueca con antígenos específicos para anticuerpos dirigidos, inmovilizados en la pared interna de la fibra, de esta forma se logra eliminar únicamente los anticuerpos de interés, en base a la reacción específica antígeno-anticuerpo.

Todos los sistemas descritos implican el uso de equipamiento voluminoso y costoso. Adicionalmente, el tratamiento es intrahospitalario. En consecuencia, los sistemas de filtrado como los que se quieren desarrollar en el presente proyecto son más accesibles, más económicos y más selectivos que los referentes en el estado del arte actual.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 El dispositivo de la invención permite la eliminación selectiva de moléculas de interés en tejidos o fluidos en base a una solución sencilla pero de gran eficacia.

Más concretamente, el dispositivo de la invención se constituye a partir en un catéter principal, cuyo extremo distal termina en una cámara cuyas paredes tienen la peculiaridad de ser porosas, con un tamaño de poro de tamaño superior al de la molécula diana, pero inferior al de los anticuerpos o aptámeros previstos para unirse a dicha molécula diana, actuando así como una membrana semi-impermeable o nanomembrana.

15 Así pues, el catéter principal permite llevar a cabo una carga de anticuerpos o aptámeros a través de su extremo superficial, los cuales quedan retenidos en la cámara.

Paralelamente, las moléculas naturalmente presentes en los fluidos o tejidos corporales accederán a la cámara a través de los poros, por su menor tamaño, salvo aquellas a las que su tamaño no se lo permitan.

20 De esta forma, los anticuerpos se unirán, en el interior de la cámara, a las moléculas diana, de forma que estas quedarán retenidas en el interior de la misma.

Este proceso continuará hasta que la capacidad de los anticuerpos se haya saturado, pudiendo reiniciarse mediante el aspirado del contenido de la cámara a través del catéter y la infusión de una nueva carga de anticuerpos. La necesidad de recambio de los anticuerpos se determinará por la medición de la concentración de molécula diana en 9 y en 10. Cuando esta diferencia sea pequeña será indicativo de que los anticuerpos o aptámeros se están saturando, y una recarga es necesaria.

30 Así pues, el funcionamiento del dispositivo se consigue mediante la acción complementaria de moléculas de unión específica (anticuerpos o aptámeros) dirigidos contra la molécula diana en el interior del dispositivo con una membrana nanoperforada, cuyos poros son de tamaño superior a la molécula diana, pero inferior al de los anticuerpos.

Paralelamente al citado catéter, y en comunicación con la cámara principal anteriormente descrita se establece un segundo catéter, de manera que se comunica con dicha cámara a través de una membrana nanoporosa del mismo tipo. De este modo, a este catéter accederá el fluido libre de los anticuerpos administrados, y con una concentración de molécula diana menor a la presente en el tejido, ya que en parte habrá quedado retenida en la cámara principal por efecto de los anti-cuerpos.

Finalmente, el dispositivo incluye un tercer catéter, totalmente independiente de los dos anteriores, que termina en una cámara, igualmente independiente de la cámara principal, cuyas paredes están formadas por una membrana microporosa, permitiendo el acceso a la misma de todas las moléculas del tejido o fluido, independientemente de su tamaño. Este catéter tiene la finalidad de poder extraer el fluido en el que se localiza el dispositivo y/o de poder administrar sustancias en el mismo (por ejemplo para administrar enzimas que favorezcan la degradación de depósitos de la molécula diana).

A partir de esta estructuración, el extremo distal del dispositivo se implantará en el tejido, recipiente o cavidad que contenga el fluido del que se quiere eliminar la molécula diana. El extremo superficial de los tres catéteres puede localizarse a cualquier nivel que resulte accesible desde el exterior. Por ejemplo, en un ser vivo puede dejarse fuera del organismo, en cuyo caso resultaría directamente accesible, o bajo la piel en el tejido celular subcutáneo, en cuyo caso cada catéter estaría cubierto por una cápsula accesible desde el exterior mediante punción.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que seguidamente se va a realizar y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de planos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La figura 1.- Muestra una vista esquemática en perfil y en sección de un dispositivo para la

eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos realizado de acuerdo con el objeto de la invención.

5 La figura 2.- Muestra una vista en del dispositivo de la figura anterior implantado en el ventrículo lateral del cerebro de un ratón, viéndose un detalle ampliado en el que aparecen representadas las moléculas diana, los anticuerpos naturales y los anticuerpos utilizados para reducir la concentración de moléculas diana.

10 **REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

A la vista de las figuras reseñadas, puede observarse como el dispositivo para la eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos está constituido a partir de un catéter principal (1) que se inserta a través de la superficie corporal (2) de que se trate, hasta llegar
15 al fluido (3) o tejido a tratar, fluido (3) o tejido en el que están presentes una serie de moléculas diana (4), conjuntamente con anti-cuerpos naturales (5).

El catéter principal (1) se remata en una cámara (7) en la que se establece una nanomembrana (8), con un tamaño de poro de tamaño superior al de las moléculas diana
20 (4), pero inferior al de los anticuerpos, tanto a los anti-cuerpos naturales (5) presente en el fluido o tejido, como a los anti-cuerpos específicos o aptámeros (6) que se introducen a través del catéter principal (1).

Así pues, el catéter principal (7) permite llevar a cabo una carga de anticuerpos específicos
25 (6) a través de su extremo superficial, los cuales quedan retenidos en la cámara principal (7).

Paralelamente, las moléculas diana (4) acceden a la cámara principal (7) donde son atacadas por los anti-cuerpos específicos o aptámeros (6), previstos para tratar dicha
30 molécula diana.

De esta forma, gran parte de las moléculas diana (4) quedarán retenidas en el interior de la cámara principal (7) por efecto de los anti-cuerpos específicos o aptámeros (6), habiéndose

previsto que paralelamente al catéter principal y en comunicación con la cámara principal, a través de una nanomembrana (8') de idénticas características a la nanomembrana (8) anteriormente descrita, se establezca un segundo catéter (9) a través del que extraer el fluido tratado, accediendo dicho fluido libre de los anticuerpos administrados, y con una concentración de molécula diana menor a la presente en el tejido, ya que en parte habrá quedado retenida en la cámara principal por efecto de los anti-cuerpos.

Cuando la capacidad de los anticuerpos se haya saturado, se podrá reiniciar mediante el aspirado del contenido de la cámara principal (7) a través del catéter principal (1) y la infusión de una nueva carga de anticuerpos específicos (6).

Por último cabe destacar el hecho de que el dispositivo incluye un tercer catéter (10), totalmente independiente de los dos anteriores, que termina en una cámara secundaria (11), igualmente independiente de la cámara principal (7), cuyas paredes están formadas por una membrana microporosa (12), permitiendo el acceso a la misma de todas las moléculas del tejido o fluido, independientemente de su tamaño. Este tercer catéter (10) tiene la finalidad de poder extraer el fluido en el que se localiza el dispositivo y/o de poder administrar sustancias en el mismo (por ejemplo para administrar enzimas que favorezcan la degradación de depósitos de la molécula diana).

A partir de esta estructuración, y tal y como se puede observar en la figura 2, en la que el dispositivo se implanta en el ventrículo lateral del cerebro de un ratón, las moléculas pequeñas del fluido entrarán libremente en la cámara principal (7) libres de anti-cuerpos naturales, de manera que a través del catéter principal se podrán infundir anticuerpos específicos o aptámeros (6), concretamente anti-cuerpos monoclonales, específicamente dirigidos contra la molécula diana (4), que se unirán a estas impidiendo su reentrada en el fluido de origen.

A través del tercer catéter (10) se podrán extraer muestras del fluido (3) con su concentración real de moléculas diana (4) y anti-cuerpos (5), mientras que a través del segundo catéter (9) podrá extraerse el fluido (3) con una concentración de molécula diana (4) inferior a la del fluido original.

REIVINDICACIONES

1ª.- Dispositivo para la eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos, tejidos o fluidos en los que están presentes una serie de moléculas diana (4), conjuntamente con
 5 anti-cuerpos naturales (5), caracterizado porque está constituido a partir de un catéter principal (1) insertable a través de la superficie corporal (2) de que se trate, hasta llegar al fluido (3) o tejido a tratar, catéter principal (1) de inserción de anti-cuerpos específicos o aptámeros (6) contra las moléculas diana (4), que se remata en una cámara principal (7) en la que se establece una nanomembrana (8), con un tamaño de poro de tamaño superior al
 10 de las moléculas diana (4), pero inferior al de los anticuerpos, tanto de los anti-cuerpos naturales (5) como de los anti-cuerpos específicos o aptámeros (6), con la particularidad de que la citada cámara principal (7) se comunica con un segundo catéter (9) a través de una nanomembrana (8'), con un tamaño de poro de tamaño superior al de las moléculas diana (4), pero inferior al de los anticuerpos, determinando dicho segundo catéter (9) un medio de
 15 extracción y filtrado del fluido tratado con los anti-cuerpos específicos y consecuentemente con una menor concentración de moléculas diana (4).

2ª.- Dispositivo para la eliminación selectiva de moléculas de tejidos o fluidos, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el dispositivo incluye un tercer catéter (10)
 20 independiente, que termina en una cámara secundaria (11), independiente de la cámara principal (7), cuyas paredes están formadas por una membrana microporosa (12), que permite el acceso a la misma de todas las moléculas del tejido o fluido, independientemente de su tamaño, así como la administración de sustancias a dicho fluido.

25

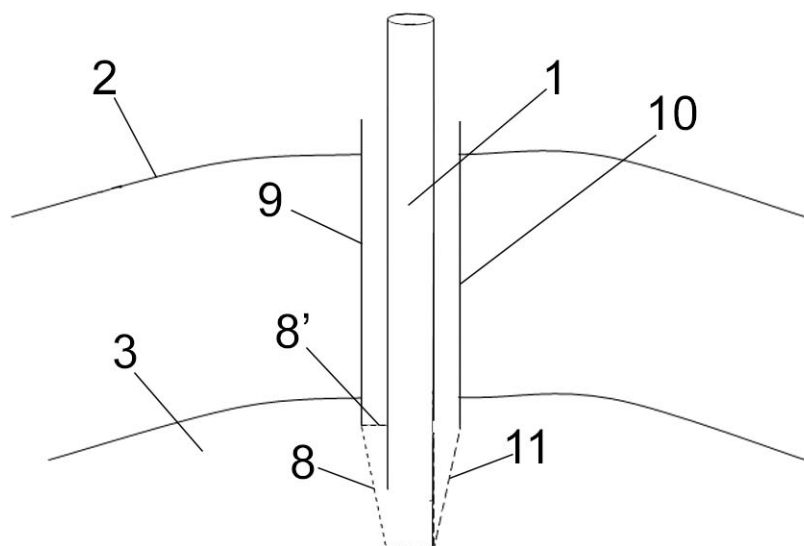


FIG. 1

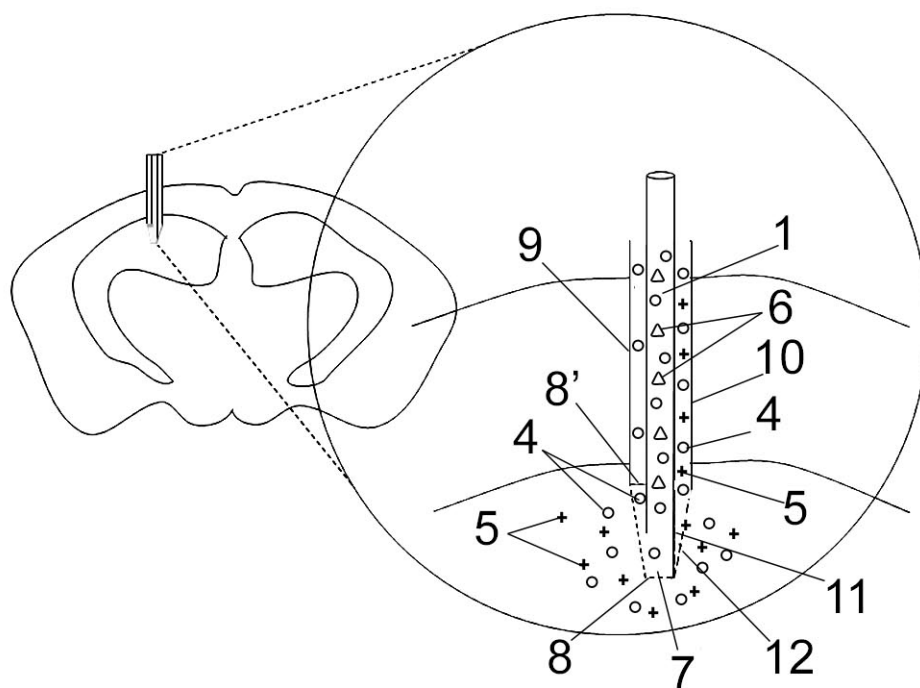


FIG. 2



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 201830130
②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.02.2018
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61M25/00** (2006.01)
A61M31/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 8806045 A2 (BISSENDORF PEPTIDE GMBH) 25/08/1988, Ver reivindicaciones. 1 y fig. 3	1 y 2
A	WO 2004083817 A2 (DYERX MEDICAL INC et al.) 30/09/2004, ver abstract y figuras	1 y 2
A	WO 2008157256 A1 (CATHAROS MEDICAL SYSTEMS INC et al.) 24/12/2008, ver abstract y figuras	1 y 2

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
28.11.2018

Examinador
M. d. García Coca

Página
1/2

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, bases de datos TXT