

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 846**

51 Int. Cl.:

A61M 1/34 (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01)
B01J 20/28 (2006.01)
B01J 20/20 (2006.01)
B01J 20/26 (2006.01)
B01J 20/30 (2006.01)
B01J 20/32 (2006.01)
C01B 32/354 (2007.01)
C01B 32/372 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2012 E 17176952 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3241576**

54 Título: **Aparato para retirar compuestos de quimioterapia de la sangre**

30 Prioridad:

07.11.2011 US 201161556819 P

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

27.03.2020

73 Titular/es:

DEL CATH SYSTEMS, INC. (100.0%)
1633 Broadway, Suite 22C
New York, NY 10019, US

72 Inventor/es:

JOHNSTON, DANIEL S.;
CHAMMAS, JACQUES;
APPLING, WILLIAM M. y
BARTON, SAMANTHA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 750 846 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

Aparato para retirar compuestos de quimioterapia de la sangre

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud de patente es una solicitud de patente internacional presentada de conformidad con el tratado de cooperación en materia de patentes, todos los estados contratantes del PCT están designados. Esta solicitud internacional reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. número de serie 61/556.819 presentada el 7 de noviembre de 2011 y titulada "APARATO PARA RETIRAR COMPUESTOS DE QUIMIOTERAPIA DE LA SANGRE".

Antecedentes

15 La presencia sistémica de agentes quimioterapéuticos tóxicos en pacientes sometidos a quimioterapia ha sido la causa de un gran sufrimiento y la interrupción de un tratamiento que potencialmente prolonga o salva la vida. Cuando el cáncer se ubica en órganos específicos, se han adoptado diversos enfoques para limitar esta exposición sistémica a agentes quimioterapéuticos tóxicos.

20 El hígado es un ejemplo importante debido a que los tumores hepáticos primarios y metastásicos son una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. El carcinoma hepatocelular, por ejemplo, es una de las neoplasias malignas más comunes y letales. Curley *et al.*, *Annals of Surgical Oncology* 1 (5): 389-399 (1994). Además, las metástasis al hígado son la progresión de la enfermedad más común de una diversidad de cánceres de diferentes orígenes, tales como adenocarcinoma colorrectal, melanoma ocular, tumores neuroendocrinos y sarcoma gastrointestinal, que a menudo producen cánceres de hígado multifocales y no extirpables. Pingpank *et al.*, *J. Clin. Oncol.* Vol. 23 (15): 3465-3474 (2005).

Las dosis altas de quimioterapia han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los cánceres de hígado. Sin embargo, debido a la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos, el uso de una terapia de dosis alta ha sido limitado. Para superar los problemas asociados a la exposición sistémica a la quimioterapia, se han adoptado enfoques para limitar la exposición sistémica. Se ha utilizado un enfoque quirúrgico exigente, la perfusión hepática aislada (PHI), para proporcionar dosis altas de quimioterapia regional al hígado. Los inconvenientes de este enfoque incluyen la falta de repetitividad para un paciente en particular y una alta mortalidad debido a la cirugía. Pingpank *et al.*, *J. Clin. Oncol.* Vol. 23 (15): 3465-3474 (2005).

Un enfoque alternativo muy prometedor se conoce como quimiosaturación, una técnica que utiliza la tecnología de catéter para administrar por vía percutánea una alta dosis de quimioterapia al órgano afectado y a continuación la extracción de la sangre cargada de agentes quimioterapéuticos del órgano, la filtración de la sangre mediante filtración extracorpórea, y a continuación el retorno de la sangre, después de que se haya retirado el agente quimioterapéutico, al paciente.

En la terapia de quimiosaturación hepática, por ejemplo, un procedimiento de perfusión hepática percutánea (PHP) administra por vía intraarterial altas dosis de quimioterapia (agentes anticancerígenos) directamente al hígado aislado, saturando tanto las células hepáticas como las células tumorales. La sangre del hígado se drena a continuación a través de un catéter de aislamiento por aspiración y a continuación se dirige fuera del cuerpo a un sistema de filtración que reduce la concentración del agente quimioterapéutico en la sangre antes de que esta sangre se devuelva al cuerpo.

El suministro de altas dosis de quimioterapia (agentes anticancerígenos) a órganos fijados como diana, la desintoxicación de la sangre mediante un circuito extracorpóreo y la devolución de la sangre a un paciente se ha descrito en el documento de Patente de Estados Unidos n.º 5.069.662 de Bodden y en WO2011/056181.

Sumario

55 La presente invención es el resultado de la constatación de los presentes inventores de que existe una necesidad urgente de reducir los niveles sistémicos de los agentes quimioterapéuticos en los tratamientos contra el cáncer y mantener la calidad de la sangre de los pacientes tratados después de la filtración externa. Los avances en esta área mejorarían significativamente las perspectivas y la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Los presentes inventores han reconocido que para lograr los objetivos de reducir, o eliminar, los efectos sistémicos de la quimioterapia mientras la quimioterapia fija como diana órganos específicos, se requerían avances en nuestra capacidad para retirar de la sangre los agentes quimioterapéuticos tóxicos de molécula pequeña. La presente invención, en algunas realizaciones, satisface esta necesidad urgente proporcionando sistemas y kits para la eliminación extracorpórea de alta eficacia de agentes de quimioterapia de molécula pequeña de sangre y productos sanguíneos, tales como plasma, mientras se mantienen las plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos en buenas condiciones. La mayor eficacia de retirada de la quimioterapia reduce la exposición sistémica a la quimioterapia y su toxicidad asociada, tal como la mielosupresión. A continuación, se proporcionan diversas realizaciones. La invención

se define por las reivindicaciones adjuntas.

5 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g.

10 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y los núcleos de carbono tienen un diámetro de partícula de aproximadamente 0,45 mm a aproximadamente 1,15 mm.

15 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la densidad aparente de los núcleos de carbono es de aproximadamente 0,19 a aproximadamente 0,2.

20 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y los núcleos de carbono tienen un diámetro microporoso mediana ($D_{50, \text{micro}}$) de aproximadamente 9,3 Å a aproximadamente 10,5 Å.

30 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g un diámetro mesoporoso mediana ($D_{50, \text{meso}}$) de aproximadamente 30 Å a aproximadamente 156 Å.

40 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y los núcleos de carbono tienen un porcentaje de poros microporosos que representa de aproximadamente un 18 % a aproximadamente un 28 % del volumen de poro.

45 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y los núcleos de carbono tienen un área superficial MBET de aproximadamente 1825 m²/g a aproximadamente 2058 m²/g.

50 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y los núcleos de carbono tienen un área superficial DFT de aproximadamente 1483 m²/g a aproximadamente 1778 m²/g.

60 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la carcasa es un cartucho de filtro.

65 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la

carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la carcasa es un cartucho de filtro y el agente quimioterapéutico de molécula pequeña es clorhidrato de melfalán y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción de más de un 98 % para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro* donde el flujo de sangre a través del cartucho de filtro es de aproximadamente 250 ml/min.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la carcasa es un cartucho de filtro y el agente quimioterapéutico de molécula pequeña es clorhidrato de melfalán y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción entre aproximadamente un 95 % y aproximadamente un 98 % para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro* donde el flujo de sangre a través del cartucho de filtro es de aproximadamente 500 ml/min.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la carcasa es un cartucho de filtro y el agente quimioterapéutico de molécula pequeña es clorhidrato de melfalán y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción de más de aproximadamente un 95 % para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro*.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la carcasa es un cartucho de filtro y el agente quimioterapéutico de molécula pequeña es doxorubicina y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción de más de aproximadamente un 95 % para retirar doxorubicina de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro* donde el flujo de sangre a través del cartucho de filtro es de aproximadamente 250 ml/min.

En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y la carcasa es un cartucho de filtro y el agente quimioterapéutico de molécula pequeña es topotecán y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción de más de aproximadamente un 89 % para retirar topotecán de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro* donde el flujo de sangre a través del cartucho de filtro es de aproximadamente 250 ml/min.

En algunas realizaciones del aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, los núcleos de carbono revestidos con polímero están revestidos con un revestimiento de polímero semipermeable comprendido por un material seleccionado entre el grupo que consiste en celulosa, un polímero de metacrilato, y las combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones del aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, el revestimiento de polímero semipermeable es un metacrilato seleccionado entre el grupo que consiste en polimetacrilato de metilo (PMMA), polimetacrilato de etilo (PEMA), polimetacrilato de hidroxietilo (PHEMA) y las combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones del aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, el revestimiento de polímero semipermeable es polimetacrilato de hidroxietilo (PHEMA).

En algunas realizaciones del aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, la proporción peso:peso de carbono con respecto metacrilato está entre 52:1 y 25:1.

En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g y un área superficial MBET de aproximadamente 1825 m²/g a aproximadamente 2059 m²/g.

En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g, un área superficial MBET de aproximadamente 1825 m²/g a

aproximadamente 2059 m²/g y el área superficial DFT está entre aproximadamente 1483 m²/g y aproximadamente 1778 m²/g.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,17 cc/g, un área superficial MBET de aproximadamente 1825 m²/g a aproximadamente 2059 m²/g, un área superficial DFT entre aproximadamente 1483 m²/g y aproximadamente 1778 m²/g, y una densidad aparente de aproximadamente 0,185 a aproximadamente 0,195.

10 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña, el agente quimioterapéutico de molécula pequeña es clorhidrato de melfalán y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción de más de un 98 % para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro* donde el flujo de sangre a través del cartucho de filtro es de aproximadamente 250 ml/min.

15 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de clorhidrato de melfalán de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen una densidad aparente de menos de 0,2 g/cc y una eficacia de extracción de más de un 98 % para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre.

20 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen una densidad aparente de menos de 0,2 g/cc y una eficacia de extracción de más de un 98 % para retirar clorhidrato de melfalán de la sangre y los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,19 cc/g.

25 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de melfalán que tiene una concentración de menos de 15.000 ng/ml de la sangre, que comprende uno o más cartuchos de filtro que comprenden un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro del cartucho de filtro, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 a aproximadamente 2,19 cc/g y una densidad aparente de menos de aproximadamente 0,2 g/cc, y en el que el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción para el melfalán de más de un 98 % cuando la sangre fluye a través del

30 aparato de filtro a una tasa de 500 ml/l o menos.

35 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de melfalán que tiene una concentración de menos de 15.000 ng/ml de la sangre, que comprende uno o más cartuchos de filtro que comprenden un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro del cartucho de filtro, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 a aproximadamente 2,19 cc/g y una densidad aparente de menos de aproximadamente 0,2 g/cc, y en el que el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción para el melfalán de más de un 98 % cuando la sangre fluye a través del

40 aparato de filtro a una tasa de 500 ml/l o menos, en el que el aparato de filtro comprende dos cartuchos de filtro.

45 En algunas realizaciones, se proporciona un aparato de filtro para la retirada de melfalán que tiene una concentración de menos de 15.000 ng/ml de la sangre, que comprende uno o más cartuchos de filtro que comprenden un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro del cartucho de filtro, en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 a aproximadamente 2,19 cc/g y una densidad aparente de menos de aproximadamente 0,2 g/cc, y en el que el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción para el melfalán de más de un 98 % cuando la sangre fluye a través del

50 aparato de filtro a una tasa de 500 ml/l o menos en el que los dos cartuchos de filtro son paralelos entre sí y el flujo se divide de un modo tal que el fluido pasa a través de los dos cartuchos de filtro en paralelo.

55 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un sujeto con cáncer de hígado, comprendiendo: aislar el flujo de sangre fuera del hígado; administrar un agente quimioterapéutico por vía arterial al hígado aislado; recoger sangre cargada de agente quimioterapéutico del hígado aislado; y filtrar la sangre cargada de agente quimioterapéutico con un aparato de filtro que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono revestidos con polímero tienen una densidad aparente de menos de 0,21 g/cc.

60 En algunas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un sujeto con cáncer de hígado, comprendiendo: aislar el flujo de sangre fuera del hígado; administrar un agente quimioterapéutico por vía arterial al hígado aislado; recoger sangre cargada de agente quimioterapéutico del hígado aislado; y filtrar la sangre cargada de agente quimioterapéutico con un aparato de filtro que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono revestidos con polímero tienen una densidad aparente de menos de 0,21 g/cc y en

65

En algunas realizaciones el sujeto del sistema para el suministro de una alta concentración de un agente quimioterapéutico de molécula pequeña es un ser humano.

5 En algunas realizaciones de la invención, el sistema para el suministro de una alta concentración de un agente quimioterapéutico de molécula pequeña a un sujeto se puede proporcionar en forma de un kit de partes capaz de montarse.

10 En otras realizaciones de la invención, se usa una serie de cartuchos de hemofiltración para proporcionar una fuente continua de medio de extracción reciente. En algunas realizaciones de la invención, la serie de filtros se cambia durante un tratamiento por medios mecánicos o electrónicos en una posición antes o después de la bomba en un circuito de hemofiltración. En algunas realizaciones, se usa un microprocesador para controlar el cambio de los filtros. En algunas realizaciones, la eficacia del filtro, o la eficacia de extracción, se monitoriza en tiempo real y se intercambian los cartuchos de filtro en respuesta a cualquier disminución en la eficacia de extracción. En algunas realizaciones de la invención, se dispone una serie de aparatos de filtro en un aparato de tipo mesa giratoria u otra estructura que mueve los cartuchos de filtro.

15 En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para el suministro de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña a un órgano seleccionado, o una sección de un órgano, de un sujeto mamífero mientras se restringe la exposición sistémica del sujeto mamífero al agente quimioterapéutico de molécula pequeña, que comprende:

- a. situar uno o más catéteres dentro de la vasculatura venosa que drena el órgano, teniendo al menos uno de los catéteres dos o más miembros expandibles;
- 25 b. aislar el órgano, o la sección del órgano, por oclusión del flujo de sangre dentro de la vasculatura venosa que drena el órgano, o la sección del órgano, mediante el inflado de los miembros expandibles;
- c. suministrar el agente quimioterapéutico al órgano aislado o la sección aislada del órgano;
- d. permitir que el agente quimioterapéutico se perfunda dentro del órgano aislado durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un efecto terapéutico;
- 30 e. retirar la sangre del órgano aislado, comprendiendo la sangre el agente quimioterapéutico de molécula pequeña,
- f. filtrar la sangre para retirar el agente quimioterapéutico de molécula pequeña mediante el paso de la sangre a través de un aparato de filtro para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos con polímero contenido dentro de la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen una densidad entre aproximadamente 0,185 g/ml y aproximadamente 0,195 g/ml y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción para los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de más de aproximadamente un 95 %.

40 Una ventaja importante de la retirada de alta eficacia de agentes quimioterapéuticos provista por el aparato de filtro, los sistemas, los métodos, y los kits de algunas realizaciones de la invención es que proporcionan una exposición sistémica reducida a agentes quimioterapéuticos tóxicos (fármacos para el cáncer) que conduce a una menor supresión de la médula ósea que a su vez reduce la incidencia y la gravedad de neutropenia, trombocitopenia y anemia para dar como resultado pacientes que son capaces de continuar los tratamientos y padecer menos efectos debilitantes. La reducción en la frecuencia y la gravedad de estas afecciones disminuye la incomodidad, el padecimiento y la susceptibilidad a la infección del paciente. Esto proporciona a los médicos la oportunidad de reiniciar los tratamientos con mayor rapidez de lo que ha sido posible con anterioridad. La exposición sistémica reducida a agentes quimioterapéuticos también reducirá la frecuencia y la gravedad de otras toxicidades conocidas que incluyen, pero no se limitan a, náuseas, vómitos, ulceración oral, pérdida de cabello, neumonitis intersticial, infertilidad, erupción y picor.

50 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 muestra un circuito extracorpóreo que se usa para someter a ensayo *in vitro* la eficacia del aparato de filtro.

55 La Figura 2 muestra un sistema para llevar a cabo quimiosaturación con perfusión hepática percutánea.

Descripción detallada de la invención

60 Los presentes inventores han descubierto de forma sorprendente que un aparato de filtro que comprende núcleos de carbono activado de baja densidad revestidos con polímero y sistemas, métodos, y kits que usan este aparato de filtro, pueden reducir la concentración de agentes quimioterapéuticos de bajo peso molecular (fármacos quimioterapéuticos), en algunas realizaciones, con una eficacia mayor de un 98 %. Aunque en las realizaciones preferentes la invención es útil para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, algunas realizaciones de la invención se pueden usar para retirar otros compuestos orgánicos de molécula pequeña tóxicos de la sangre o de otros fluidos corporales.

En algunas realizaciones, la invención es particularmente útil en técnicas percutáneas en las que se han aislado órganos específicos. Una realización importante de la invención, debido a la necesidad urgente de nuevos enfoques para tratar cáncer de hígado primario y metastásico, es usar el aparato de filtro de la invención como parte de un sistema de perfusión hepática percutánea para suministrar altas dosis de quimioterapia al hígado mientras se reduce en gran medida la exposición sistémica a la quimioterapia. El aparato de filtro que se describe en el presente documento, en algunas realizaciones de la invención, puede ser parte de sistemas para el aislamiento percutáneo de órganos y el tratamiento de cáncer como se describe, por ejemplo, en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.069.662 y 5.411.479, ambos de Bodden. En los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.069.662 y 5.411.479, como aquí, una aplicación importante es la de la perfusión hepática percutánea.

De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, se pueden perfundir altas concentraciones de quimioterapia de molécula pequeña (agentes anticancerígenos) a través de un órgano corporal que contiene un tumor y a continuación retirarse del órgano con sangre efluente. La sangre contaminada con la quimioterapia de molécula pequeña se puede transportar a continuación a un circuito extracorpóreo que comprende el aparato de filtro que se describe en el presente documento y la quimioterapia de molécula pequeña se retira de la sangre con una eficacia mayor de un 98 % y la sangre purificada se devuelve a continuación al cuerpo proporcionando de ese modo una infusión de dosis mucho mayor que lo habitual de quimioterapia de molécula pequeña a los tumores mientras se evita que entren niveles tóxicos de la quimioterapia de molécula pequeña en el sistema sistémico del paciente.

Como se usa en el presente documento, "un", "uno" y "una" pueden significar uno o más como se entiende habitualmente en la construcción de reivindicaciones de patentes.

Como se usa en el presente documento, "agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña" se refiere a compuestos orgánicos en un intervalo de peso molecular de aproximadamente 200 a 1500 que son útiles como agentes quimioterapéuticos. Los agentes quimioterapéuticos son fármacos que se usan para tratar el cáncer en todas sus formas. Los términos y expresiones agentes quimioterapéuticos, agentes anticancerígenos, y quimioterapia se usan todos ellos de forma intercambiable en el presente documento.

En algunas realizaciones, el aparato de filtración de la invención se utiliza para eliminar los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre de los pacientes que reciben quimioterapia fijada como diana a cánceres presentes en órganos, glándulas o regiones específicas que se pueden aislar. Por ejemplo, los órganos con cáncer tales como hígado, riñón, páncreas, y vejiga, glándulas tales como las adrenales, páncreas, próstata, tiroides y paratiroides, y la región pélvica están incluidos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la invención comprende un sistema, que incluye el aparato de filtro, para el aislamiento y el tratamiento de cánceres del hígado. Sin embargo, las realizaciones de la presente invención encuentran aplicación en el tratamiento del cáncer con agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña en cualquier región aislada del cuerpo.

En algunas realizaciones, se utiliza perfusión abdominal hipóxica (HAP) para aislar toda la parte de la cavidad abdominal y antes de administrar agentes quimioterapéuticos para tratar estos cánceres presentes en esta región. En algunas realizaciones, se utiliza quimioterapia hipertermica intraperitoneal (IPHC) para aislar la cavidad peritoneal antes de administrar a estas regiones los agentes quimioterapéuticos melfalán, paclitaxel o combinaciones de los mismos para tratar cáncer colorrectal primario. En algunas realizaciones de las invenciones, la sangre de estas regiones aisladas se filtra después del tratamiento de quimioterapia utilizando el aparato que se describe en el presente documento en sus diversas realizaciones.

Los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña (agentes anticancerígenos) que se pueden eliminar de la sangre en algunas realizaciones de la invención incluyen clorhidrato de melfalán (también conocido por los expertos en la materia como melfalán, Alkaran, mostaza de L-fenilalanina, mostaza de fenilalanina, L-PAM, o L-sarcolisina), doxorubicina (también conocida como Adriamicina). Aunque no es una lista exclusiva, otros agentes de quimioterapia de molécula pequeña que se pueden eliminar de la sangre con algunas realizaciones de la invención incluyen doxorubicina (Adriamicina), pirimidinas fluoradas (5-fluorouracilo 5-FU o floxuridina FURD), cisplatino, oxaliplatino, topotecán. Mitomicina C, ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, bleomicina, FAMT, y cualquier otro agente anticancerígeno de molécula pequeña. La desintoxicación de la sangre se puede lograr, por ejemplo, mediante hemoperfusión a través de un cartucho de filtro que incorpora el aparato de filtro que se describe en el presente documento y de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.

El revestimiento que rodea los núcleos de carbono en algunas realizaciones está comprendido por poli(metacrilato de 2-hidroxietilo). El espesor del revestimiento que cubre las partículas está determinado en gran medida por la proporción de masa de los núcleos de carbono con respecto al poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) que se usa en el proceso de revestimiento. En la preparación de los núcleos de polímero, se disuelve el poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) en etanol y los núcleos de carbono se empapan en la solución hasta que se seca, dejando un revestimiento de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) en las partículas. Se sometieron a ensayo proporciones peso:peso de carbono:poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) que variaron de 52:1 a 25:1 y se descubrió que las eficacias de extracción durante los ensayos *in vitro* fueron estadísticamente equivalentes. En algunas realizaciones de la

invención, las proporciones peso:peso de los núcleos de carbono con respecto al poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) están entre 52:1 y 25:1. En otras realizaciones de la invención, la proporción de peso con respecto a peso de los núcleos de carbono con respecto al poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) es aproximadamente 25:1 (un 4 % de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo)).

5 En algunas realizaciones de la invención los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña se seleccionan entre melfalán, doxorubicina (también conocida como hidroxidaunorrubicina y comercializada con los nombres comerciales Adriamicina, Adriamicina PFS, Adriamicina RDF, o Rubex), Docetaxel, paclitaxel, pirimidinas fluoradas (5-fluorouracilo 5-FU o floxuridina FURD), cisplatino, oxaliplatino, topotecán. Mitomicina C, ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, Bleomicina, FAMT, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, combinaciones de los mismos, y otros compuestos tales conocidos por los expertos en la materia.

15 En algunas realizaciones, se usan sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los agentes quimioterapéuticos que se desvelan en el presente documento. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de melfalán, paclitaxel y oxaliplatino se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, algunos ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, alcanfórico, alcanforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxietanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, dicroico, piválico propiónico, succínico, tartárico, tiocianico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales metálicas, tales como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas que incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etil piperidina, aistidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfolina, N-etil morfolina, piperazina, piperidina, trietilamina, trimetilamina. La totalidad de estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto.

40 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico es melfalán. El melfalán se comercializa con el nombre comercial Alkeran por GlaxoSmithKline, es un agente citotóxico y alquilante que se usa en la quimioterapia del cáncer. Es un derivado de fenilalanina de mostaza nitrogenada, y también se denomina mostaza de L-fenilalanina (L-PAM), mostaza de fenilalanina, o L-sarcolisina. El nombre sistemático IUPAC es 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina.

45 En algunas realizaciones se usa clorhidrato de doxorubicina, también conocida como hidroxidaunorrubicina y se vende y se comercializa con los nombres comerciales Adriamicina PFS, Adriamicina RDF, o Rubex.

Los aparatos de filtro, los métodos, y los sistemas que se describen en el presente documento también se pueden usar para la desintoxicación de la sangre de pacientes que tienen una diversidad de venenos de molécula pequeña tales como los asociados a diversos fármacos no terapéuticos, fármacos terapéuticos, y fallo renal.

50 Como se usa en el presente documento, la "sangre" puede ser sangre que se encuentra habitualmente en un sujeto mamífero, tal como un ser humano, pero el término, como se usa en el presente documento, también se puede referir a otros productos sanguíneos tales como el plasma.

55 Como se usa en el presente documento por referencia al aparato de filtro, "carcasa" se refiere a una estructura hemocompatible y biocompatible con una entrada y una salida que se usa para contener el medio de extracción. En algunas realizaciones, la carcasa puede ser una estructura cilíndrica con una entrada y una salida.

60 Como se usa en el presente documento, "cartucho de filtro" se refiere a una columna cilíndrica que tiene una longitud de aproximadamente 19,8 cm (7,8 pulgadas) entre las rejillas en los extremos de la columna que se usan para contener el medio de filtro y un diámetro de aproximadamente 6,1 cm (2,4 pulgadas), que tiene una entrada y una salida, comprendido por un material termoplástico hemocompatible, y que contiene aproximadamente de 101 a 111 gramos de medio de filtro (medio de extracción), teniendo el medio de filtro un intervalo de volumen aparente de aproximadamente 535 ml a aproximadamente 544 ml.

65 Material termoplástico, como se usa en el presente documento, se refiere a polisulfona, policarbonato, poliacrílico, poliuretano, y similar, como entienden los expertos en la materia. En general, en las realizaciones que se describen

en el presente documento se pueden usar polímeros que proporcionan estructuras rígidas que sean hemocompatibles. En algunas realizaciones, el material termoplástico es transparente. En algunas realizaciones, el material termoplástico es una polisulfona.

5 Como se usa en el presente documento, "revestimiento de polímero" se refiere a un polímero semiporoso que reviste las partículas de carbono activado que se usan en la presente invención y las hacen hemocompatibles. Los polímeros adecuados que se pueden usar para este fin incluyen celulosa y polímeros de metacrilato. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, se pueden usar polimetacrilato de metilo (PMMA), polimetacrilato de etilo (PEMA), y polimetacrilato de hidroxietilo (PHEMA) y las combinaciones de los mismos. Aunque sin ser exhaustivos, otros polímeros que se pueden usar en algunas realizaciones de la invención incluyen poli(N-vinilpirrolidona), poli(acrilato de hidroxietilo), hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, sales de poli(ácido acrílico), sales de poli(ácido metacrílico), poli(metacrilato de dimetilaminoetilo), poli(acrilato de dimetilaminoetilo), poli(acrilato de dietilaminoetilo), poli(metacrilato de dietilaminoetilo), poli(alcohol vinílico), y similares.

15 Los materiales de partida de monómero que se pueden usar para la formación del revestimiento de polímero en algunas realizaciones de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de ácido acrílico o (met)acrílico que incluyen (met)acrilato de dimetilaminoetilo, (met)acrilato de dietilaminoetilo, (met)acrilato de dimetilaminopropilo, (met)acrilato de 3-dimetilamino-2-hidroxipropilo, derivado de acrilamida o metacrilamida. Además, se pueden usar acrilamida y metacrilamida tal como N-dimetilaminoetil(met)acrilamida, N-dietilaminoetil(met)acrilamida. También se pueden usar en algunas realizaciones de la invención derivados de vinilo de tales compuestos que contienen nitrógeno tales como 2-vinilpiridina, 4-vinilpiridina, 2-metil-5-vinilpiridina, 4-vinilimidazol, N-vinil-2-etilimidazol, vinilpirrolidona, N-vinil-2-metilimidazol. También se pueden usar combinaciones de monómeros en algunas realizaciones de la invención para formar una diversidad de copolímeros que los expertos en la materia entenderán que impartirían propiedades de acuerdo con algunas realizaciones de la invención.

25 En algunas realizaciones, los núcleos de carbono revestidos con polímero tienen una densidad aparente entre aproximadamente 0,19 g/cc y 0,21 g/cc.

30 Como se usa en el presente documento, "densidad" o "densidad aparente" se refiere a la masa de una población de núcleos de carbono dividido por el volumen total que ocupan. Los términos "densidad" y "densidad aparente" se usan en el presente documento de forma intercambiable.

35 Como se usa en el presente documento, "eficacia de extracción" se refiere a los resultados del siguiente cálculo para un paso individual a través de un filtro de acuerdo con el siguiente cálculo: Eficacia de extracción = (concentración previa al filtro - concentración posterior al filtro / concentración previa al filtro) x 100.

Ejemplos

Materiales

40 El material de revestimiento que se usa en los ejemplos, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), se adquirió de Sigma Aldrich en forma de polvo y también se denomina en el presente documento poli(2-HEMA) o poli-HEMA; se adquirió melfalán (Alkeran®) (ácido 2-amino-3-[4-[bis(2-cloroetil)amino]fenil]-propanoico) en BioNiche para estudios en animales y en Sigma Aldrich para experimentos *in vitro*; los demás productos químicos, a menos que se indique de otro modo, se adquirieron en Sigma Aldrich). Ácido clorhídrico, 37 %, metanol \geq 99,8 %, Sigma Aldrich.

La sangre bovina y la heparina de sodio se adquirieron en Lampire (Pipersville, PA). Se añadió heparina antes de cada ejecución (1000 unidades/l).

50 **Ejemplo 1: Preparación de núcleos de carbono revestidos con polímero (medios de carbón activado o medios de filtro)**

Este ejemplo describe la forma de preparar partículas de carbono activado revestidas con polímero que se usan en los medios de extracción. El carbón activado o el carbono se pueden adquirir en fuentes comerciales, por ejemplo, Siemens o Rohm & Haas, o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica; véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 3.909.449; 4.273.675; y 5.236.688. Existe una extensa bibliografía sobre caracterización y preparación de carbono activado. Véase, por ejemplo, "Active Carbon" de Bansal, R.C., Donnet, J.G., y Stoekli, H.F., Marcel Dekker, Nueva York, 1988. Se adquirieron perlas de carbono activado como materiales de partida, pero también se pueden preparar mezclando brea de petróleo o brea de carbón con un agente de ajuste de la viscosidad, moldeando por fusión la mezcla en esferas, extrayendo el agente mediante un solvente de las esferas e infusibilizando el extracto de acuerdo con prácticas bien conocidas por los expertos en la materia.

65 A continuación, se usó un proceso adicional de pirólisis (carbonización) para adaptar las partículas de carbón activado para proporcionar las propiedades eficaces en la producción de los medios de extracción de la presente invención. En la etapa de pirólisis, el material de partida se hizo arder a altas temperaturas, habitualmente por

encima de 500 °C, y preferiblemente por encima de 800 °C.

La pirólisis adicional se llevó a cabo en condiciones conocidas por los expertos en la materia para crear condiciones de descomposición del carbono que proporcionan poros y un área superficial óptima. La descomposición del carbono a altas temperaturas y la variación de la atmósfera de un lote a otro producen la combustión selectiva de las regiones de carbono, lo que proporciona un área superficial, un tamaño de poro y una densidad apropiados para la aplicación de la presente invención. Para usar esta degradación selectiva, u oxidación, del producto de partida de carbón activado y a continuación el ensayo en el aparato de filtro de la presente invención para la capacidad de absorción de los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña, se prepararon núcleos de carbón activado (en lo sucesivo en el presente documento "núcleos de carbono").

Los núcleos de carbón activado (núcleos de carbono) se revistieron con un revestimiento de polímero que confiere hemocompatibilidad. En el proceso de revestimiento, se añadieron aproximadamente 9,0 gramos de Poli-HEMA (poli(metacrilato de 2-hidroxietilo)) lentamente a aproximadamente 1800 ml de etanol mientras se agitaba a una temperatura de entre aproximadamente 60 °C y 80 °C durante al menos aproximadamente 2 horas hasta que se disolvió el poli-HEMA para producir una solución uniformemente transparente de poli-HEMA. A continuación, se vertieron aproximadamente 1800 ml de solución de poli-HEMA transparente en aproximadamente 1200 ml de núcleos de carbón activado secos y la mezcla se agitó durante al menos 27 horas hasta que el producto estuvo exento de líquido. Los núcleos de carbón activado se secaron a continuación por calentamiento en un horno a aproximadamente 90 °C durante al menos 24 horas.

Ejemplo 2: Caracterización de los núcleos de carbono.

Los núcleos de carbono se caracterizaron utilizando un equipo Quantachrome® ASiQwin™ (instrumento Autosorb IQ) (Quantachrome Instruments), un equipo Camsizer® (Retsch® Technology) y en peso.

Para el equipo Quantachrome® ASiQwin™, las muestras se colocaron en una celda de muestra limpia y seca y se desgasificaron a 300 °C durante aproximadamente 5 horas al vacío. Las muestras se analizaron utilizando nitrógeno gaseoso a aproximadamente 77 K. Se introdujo nitrógeno al vacío a una presión parcial de $1,0 \times 10^{-7}$, y se aumentó de forma gradual a aproximadamente 0,995 para dar una curva de adsorción. A continuación, el nitrógeno gaseoso se retiró lentamente hasta alcanzar una presión parcial de 0,10, lo que dio como resultado una curva de desorción. A continuación se analizó el área superficial utilizando el método BET de múltiples puntos (MBET) y el método de Teoría Funcional de Densidad Sólida Interrumpida (QSDFT) para poros de hendidura/cilíndricos con nitrógeno a 77 K para proporcionar las áreas superficiales MBET y DFT. Estos métodos se conocen en la técnica; véase, por ejemplo, "Characterization of Porous Solids and Powders: Surface Area, Pore Size and Density", Lowell *et al.* (Springer, 2006). Se utilizó el software Autosorb IQ para llevar a cabo los cálculos utilizando las curvas de adsorción y desorción. Se analizó el área superficial BET de múltiples puntos para presiones parciales entre 0,005-0,200.

La teoría funcional de la densidad (DFT) se conoce en la técnica y es una teoría termodinámica estadística de base molecular que relaciona la isoterma de adsorción con las propiedades microscópicas del sistema. El método de DFT proporciona información sobre el volumen de poro y el área superficial como una función del ancho de semiporo, mientras que el método MBET proporciona el área superficial total.

Como se usa en el presente documento, los "microporos" son poros con anchos de semiporo (o diámetro, D) menores de 20 Angstroms (Å).

Como se usa en el presente documento, los "mesoporos" son poros con anchos de semiporo mayores de 20 Å y menores de 250 Å.

Como se usa en el presente documento, "el diámetro mediana (D_{50})", se refiere al diámetro para el que el 50 % del volumen de poro de la muestra está por debajo del tamaño de poro indicado, y el 50 % del volumen de poro de la muestra está por encima del tamaño de poro indicado. Como se usa en el presente documento, " $D_{50, \text{micro}}$ " se refiere al diámetro de poro mediana en el intervalo microporoso.

Como se usa en el presente documento, " $D_{50, \text{meso}}$ " se refiere al diámetro de poro mediana en el intervalo de mesoporos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "% de poros microporosos" se refiere al porcentaje del volumen de poro ocupado por microporos.

El diámetro y la densidad sólida del núcleo de carbono se midieron de acuerdo con las instrucciones del fabricante usando un analizador de tamaño y forma de partícula por procesamiento de imagen digital CAMSIZER®-L (Retsch® Technology). Los resultados se muestran en:

La siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Mediciones del núcleo de carbono

Parámetro	Determinado por	Media	Intervalo
Densidad aparente (g/cc)	Pesada	0,188	0,185 - 0,195
Área superficial MBET (m ² /g)	Quantachrome	1946	1825 - 2058
Área superficial DFT (m ² /g)	Quantachrome	1644	1483 - 1778
Volumen de poro (cc/g)	Quantachrome	2,03	1,68 1 - 2,19
Intervalo de tamaño de poro (Å)	Quantachrome		
Diámetro microporoso mediana, D _{50,micro} (Å)		9,7	9,3 - 10,5
Diámetro mesoporoso mediana, D _{50,meso} (Å)		105	30 - 156
Porcentaje de poros microporoso (%)	Quantachrome	22,37	18 - 28
Diámetro de partícula (mm)	Camsizer	0,73	0,45 - 1,15

Ejemplo 3: Eficacia de extracción

5 *Cartuchos de filtros usados en eficacia de extracción y estudios en animales*

Se usó un cartucho de filtro (columna cilíndrica) con una longitud de aproximadamente 19,8 cm (7,8 pulgadas) entre las mallas utilizadas para contener los medios de filtro y un diámetro de aproximadamente 6,1 cm (2,4 pulgadas) de un material termoplástico que se llenó con aproximadamente 101 a 111 gramos de medios de filtro con un intervalo de volumen aparente de aproximadamente 535 ml a aproximadamente 544 ml. En algunos ejemplos se utiliza un solo cartucho de filtro. En algunos ejemplos se utilizan dos cartuchos de filtro al mismo tiempo. A menos que se indique que son dos cartuchos, los datos se refieren al uso de un solo cartucho de filtro.

15 **Ejemplo 3A: Eficacia de extracción *in vitro***

El fin de este ejemplo es demostrar la capacidad del aparato de filtro para extraer un agente quimioterapéutico de bajo peso molecular de la sangre. La eficiencia de extracción se determinó utilizando el circuito extracorpóreo que se muestra en la Figura 1.

20 En la Figura 1, se muestra un esquema de circuito experimental *in vitro*. En la Figura 1, los diversos elementos del circuito experimental se ilustran como lo entenderían las personas expertas en la materia. Se muestra un aparato para eliminar agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre 1. En la Figura 1, 2 indica el puerto de muestra para obtener una muestra de sangre posterior al filtro, 3 indica la línea de desechos utilizada para retirar la solución salina del circuito, 4 indica la bomba de infusión para administrar el agente quimioterapéutico, 5 es un puerto de muestra de bolsa, 6 es un puerto de muestra para obtener una muestra de sangre de previa al filtro.

25 *Preparación experimental*

Las bolsas se llenaron con aproximadamente 2,5 l de sangre y se calentaron a un mínimo de 37 °C. La sangre se trató con heparina (1000 U/l) y las bolsas se suspendieron en una incubadora ajustada a aproximadamente 50 °C.

El filtro se cebó y retiraron las burbujas completamente usando solución salina normal.

El paquete de tubos extracorpóreos Delcath se preparó de acuerdo con el siguiente esquema.

35 *Preparación del agente quimioterapéutico:*

Se disolvió clorhidrato (HCl) de melfalán en una solución de metanol y ácido clorhídrico. A continuación, la solución se diluyó con solución salina al 0,9 %.

40 Se disolvió doxorubicina HCl en solución salina al 0,9 %.

Se disolvió topotecán en dimetilsulfóxido (DMSO) y a continuación se diluyó con solución salina al 0,9 %.

45 *Procedimiento experimental*

Las jeringas se llenaron con la solución de agente quimioterapéutico y a continuación se unieron al tubo extracorpóreo a través de dos circuitos con llave de paso de una vía que se acoplan con un conector luer hembra de 0,32 cm (1/8") adaptado a una llave de paso dos vías dentro del circuito extracorpóreo. Se obtuvo una muestra de sangre inicial para un valor de concentración inicial de agente quimioterapéutico. A continuación, se hizo pasar

sangre a través del circuito, y se dirigió el fluido a través de una línea de desechos hasta que se eliminó toda la solución salina visible del sistema. Se retiró la pinza en la línea de desechos y se liberó la pinza en el circuito, para formar el circuito completo. A continuación se infundió el agente quimioterapéutico en el circuito a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos.

5 Se recogieron muestras previas y posteriores al filtro así como muestras de la bolsa de sangre a intervalos definidos durante todo el procedimiento.

10 Todas las muestras se colocaron inmediatamente en hielo durante menos de 20 minutos y se centrifugaron a 6.000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga refrigerada a 4 ° C. Las muestras se devolvieron al hielo después de la centrifugación y el sobrenadante se transfirió a tubos de microcentrifuga. Las muestras se analizaron posteriormente mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem para determinar la concentración de agente quimioterapéutico.

15 *Evaluación de muestras*

Todas las muestras de plasma se analizaron para la concentración del agente quimioterapéutico a través de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem.

20 La eficacia de extracción en cada punto temporal se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\text{Eficacia de extracción} = (\text{concentración previa al filtro} - \text{concentración posterior al filtro} / \text{concentración previa al filtro}) \times 100$$

25 La eficacia de extracción media en cada punto temporal se usó para determinar la eficacia global para el experimento individual. La eficacia indicada para un grupo experimental es la eficacia media de los experimentos dentro de ese grupo. La Tabla 2 representa los resultados experimentales de varios estudios *in vitro* utilizando sangre bovina y

30 La Tabla 3 muestra los resultados experimentales para un estudio *in vitro* usando sangre humana con clorhidrato de melfalán.

Tabla 2: Resumen de los experimentos *in vitro* con sangre bovina

Agente quimioterapéutico	Dosis (mg)	Tamaño de la muestra	Variables		Eficacia (%)	
			Caudal por cartucho (ml/min)	Proporción de hidrogel (g medio /g hidrogel)	Media	Intervalo
Melfalán HCl	110	6	250	25:1	99,1	98,5 -99,7
Melfalán HCl	110	36	500	25:1	97,2	95,0 -98,5
Doxorrubicina HCl	150	5	400	25:1	95,4	93,4 -96,8
Doxorrubicina HCl	90	2	250	25:1	96,4	95,9 -97,0
Doxorrubicina HCl	150	2	400	25:1	96,9	96,9 -96,9
Topotecán	6,25 12,5 18,75	3	250	25:1	90,3	89,4 -91,2
Topotecán	6,25 12,5 18,75	3	500	25:1	84,3	84,0 -85,0

Tabla 3: Resumen del experimento *in vitro* con sangre humana y clorhidrato de melfalán

Agente quimioterapéutico	Dosis (mg)	Tamaño de la muestra	Variables		Eficacia (%)	
			Caudal por cartucho (ml/min)	Proporción de hidrogel (g medio /g hidrogel)	Media	Intervalo
Melfalán HCl	110	4	250	25:1	99,4	99,2 - 99,5
Melfalán HCl	110	3	500	25:1	96,7	96,3 - 97,2

35 **Ejemplo 3B: Eficacia de extracción *in vivo***

Este ejemplo demuestra las eficacias de extracción de agente quimioterapéutico conseguidas en un modelo porcino de quimiosaturación con perfusión hepática percutánea (CS-PHP) con dos cartuchos de filtro dispuestos en paralelo.

5 *Animales y cuidados preoperatorios*

Se usaron cerdos Yorkshire Cross (4-6 meses, aproximadamente 72-98 kg (158-216 lbs)) en cuatro estudios agudos. La comida fue retenida aproximadamente 12-24 horas antes de la cirugía.

10 Se indujo anestesia general y se insertó un tubo endotraqueal con manguito. Se colocó un catéter intravenoso para la administración de fluidos y fármacos. La anestesia general se mantuvo con isoflurano administrado en oxígeno a través de una unidad de anestesia. Se usó un ventilador para ayudar a la respiración.

15 *Procedimiento quirúrgico*

15 Se utilizó un modelo porcino experimental de perfusión hepática percutánea. En la Figura 2 se muestra una representación esquemática del sistema CS-PHP con puertos de muestra experimentales y sitios de monitorización de presión. La Figura 2 muestra un sistema de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención para quimiosaturación con perfusión hepática percutánea. Las personas con habilidad en la técnica entenderán los
 20 diversos elementos. En la Figura 2, 9 muestra dos aparatos de filtro dispuestos en paralelo para eliminar los agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, 10 muestra un puerto de muestra para obtener muestras de sangre posteriores al filtro, 11 muestra un filtro auricular o una trampa de burbujas para reducir el riesgo de entrada de burbujas de aire en la circulación sistémica, 12 muestra una vaina de retorno venoso sistémico colocada en la vena yugular interna, 13 muestra un puerto de toma de muestra colocado en la arteria carótida, 14 un catéter de
 25 doble balón colocado en la vena cava inferior, como el que se usa en el sistema Chemosat® de Delcath, muestra un catéter de infusión arterial hepática para la administración de agente quimioterapéutico, 16 muestra vainas introductoras en la vena femoral y la arteria femoral, 17 muestra un puerto de muestra para obtener muestras de sangre previas al filtro y 18 muestra una derivación del filtro.

30 Utilizando técnicas estándar de reducción o colocación percutánea, se colocó una vaina introductora en la vena femoral (para la inserción del catéter de balón doble), la arteria femoral (para la inserción del catéter de suministro de la arteria hepática y el control de la presión de sangre invasiva), la vena yugular (para el retorno de la sangre) y la arteria carótida (para la toma de muestras de sangre sistémica). Una vez se colocaron las vainas, se administró heparina (-300 IU/kg). La coagulación se evaluó mediante el tiempo de coagulación activado (ACT), con un ACT
 35 objetivo ≥ 300 segundos. Se monitorizó el ACT durante todo el procedimiento y se administró heparina adicional según necesidades.

40 Usando guía fluoroscópica, el catéter arterial hepático se colocó más allá de la arteria gastroduodenal en preparación para suministrar el agente quimioterapéutico. Bajo guía fluoroscópica, el catéter de doble globo avanzó sobre un alambre guía hacia la vena cava inferior, y la punta se colocó al nivel del hiato diafragmático. El catéter venoso se conectó al circuito de hemofiltración y la vaina de retorno venoso se conectó al adaptador de perfusión. Todo el sistema fue purgado de aire.

45 Una vez que se estableció el circuito de hemofiltración, se aspiró sangre venosa desde el lumen central a través de la fenestración en el catéter de doble balón. La sangre fluyó a través del catéter de doble balón hacia la bomba, a través del filtro, y regresó al animal a través de la vaina de retorno venoso.

50 Los dos globos en el catéter de doble balón se inflaron con medio de contraste diluido antes de la infusión del fármaco. El balón cefálico ocluyó la vena cava inferior por encima de la vena hepática más alta y el globo caudal ocluyó la vena cava inferior por debajo de la vena hepática más baja. El sistema de hemofiltración se puso en línea. Una vez el circuito de hemofiltración funcionó de forma satisfactoria, comenzó la administración del agente quimioterapéutico.

55 En algunos estudios, se administró fenilefrina durante todo el curso del procedimiento, según necesidades, para mantener la presión arterial media. Se pueden haber administrado bolos de bicarbonato de sodio para mantener el pH a un nivel aceptable. Se puede haber administrado solución salina de dextrosa (5 %) por vía intravenosa además de la solución salina normal durante todo el procedimiento.

60 El agente quimioterapéutico se administró a través del catéter arterial hepático durante un "periodo de infusión" de 30 minutos. Después de la infusión del fármaco, se llevó a cabo un "periodo de lavado" de 30 minutos donde se continuó la filtración extracorpórea.

65 Al final del procedimiento, el flujo de sangre a los cartuchos de filtro se detuvo uno a la vez por cierre de las pinzas adjuntas apropiadas en el tubo del circuito. A continuación, el balón caudal de IsoFuse se desinfló, seguido de la deflación del globo cefálico. Todos los catéteres se retiraron del animal y el animal se sometió a eutanasia con anestesia general.

Recogida de muestras

5 Se generaron muestras de plasma a partir de la sangre recogida en los puertos en el circuito extracorpóreo antes y después del filtro arterial para determinar la eficacia de retirada de agente quimioterapéutico del filtro. Las muestras de plasma generadas a partir de la sangre sistémica se usaron para determinar la dosis sistémica total que recibieron los animales.

10 Se generó una muestra de plasma sistémica inicial a partir de la sangre extraída de la arteria carótida interna inmediatamente antes del inicio de la infusión de agente quimioterapéutico para obtener una PK sistémica de línea basal.

15 Durante la infusión y después de los periodos de infusión, se generaron muestras de plasma previa al filtro, posterior al filtro, y sistémica a partir de sangre extraída a intervalos definidos, comenzando al principio de la infusión hasta el final del periodo de lavado.

20 Una vez se extrajo cada muestra de sangre, se pusieron inmediatamente en hielo húmedo. Las muestras se centrifugaron a aproximadamente 3600 RCF durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 °C y se pusieron en hielo húmedo hasta procesamiento adicional. El plasma de cada muestra se alicuotó en un tubo de microcentrífuga. Las muestras de plasma se almacenaron a -80 °C a dos horas de la extracción de sangre inicial.

Evaluación de las muestras

25 Las muestras de plasma se analizaron para la concentración del agente quimioterapéutico a través de cromatografía líquida y espectroscopia de masas en tándem.

La eficacia de extracción en cada punto temporal se calculó usando la siguiente ecuación:

30 **Eficacia de extracción = (concentración previa al filtro - concentración posterior al filtro / concentración previa al filtro) x 100**

La eficacia media de extracción en cada punto temporal se usó para determinar la eficacia global para los animales individuales. La eficacia informada para un estudio es la eficacia media de los animales de ese estudio.

35 La Tabla 4 es un resumen de los parámetros en cada estudio animal porcino y de las eficacias de extracción resultantes de los 60 minutos de hemofiltración.

Tabla 4: Resumen de los estudios en animales

Estudio	1	2	3	4
Tamaño de la muestra	6	5	10	5
Agente quimioterapéutico	Melfalán HCl	Melfalán HCl	Melfalán HCl	Doxorrubicina HCl
Dosis (mg)	220	209	220	152
Duración del procedimiento (min)				
Periodo de infusión	30	30	30	30
Periodo de lavado	30	30	30	30
General	60	60	60	60
Fenilefrina (Sí o No)	No	Sí	Sí	Sí
Bicarbonato (Sí o No)	No	Sí	Sí	Sí
Solución salina de dextrosa (5 %) (Sí o No)	No	No	No	Sí
Intervalo de peso del animal (kg (lbs))	93-98 (206-216)	72-95 (158-209)	77-95 (169-209)	72-82 (158-180)
Caudal objetivo (ml/min)	500	500	500	500
Proporción de hidrogel (g medio/g hidrogel)	25	25	25	25

ES 2 750 846 T3

(continuación)

Estudio	1	2	3	4
Intervalo de toma de muestra (min)	3	6	6	5
Eficacia de retirada de agente quimioterapéutico (%)				
Media \pm desviación estándar	98,5 \pm 0,5	96,3 \pm 0,3	97,5 \pm 0,5	71,4 \pm 5,1
Intervalo	97,8 - 99,1	96,0 - 96,7	96,4 - 98,2	65,4 - 79,2

REIVINDICACIONES

1. Un kit de partes capaz de montarse para suministrar un agente quimioterapéutico de molécula pequeña a un hígado de un paciente, comprendiendo:

5 un catéter de aislamiento-aspiración que comprende dos medios de oclusión expandibles, un aparato que comprende un aparato de filtro que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos de polímero hemocompatible contenidos en la carcasa, en el que los núcleos de carbono tienen una densidad aparente de menos de 0,2 g/cc y los

10 núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,19 cc/g, y una vaina de retorno venoso o catéter de retorno.
2. Un kit de partes de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo además un catéter para proporcionar acceso a una arteria hepática.
3. Un kit de partes de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, comprendiendo además hidrocloreto de melfalán.
4. Un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dos medios de oclusión expandibles son balones.
5. Un kit de partes de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catéter de aislamiento-aspiración es un catéter que puede insertarse por vía percutánea en la vena cava inferior de un paciente con necesidad de tratamiento, comprendiendo el catéter un tubo hemocompatible que tiene un extremo craneal y un extremo caudal, definiendo el tubo hemocompatible un lumen principal para el flujo de salida de sangre, dos balones, separados de forma fija alrededor del tubo hemocompatible y unidos al mismo para inflarse alrededor del mismo, siendo uno contiguo al extremo craneal, y teniendo los balones, cuando se inflan, un tamaño suficiente para bloquear el flujo de la sangre en una vena o arteria en la que se diseña que se inserte el primer catéter; fenestraciones en el tubo hemocompatible entre los balones y el lumen principal; segundo y tercer lúmenes dentro del tubo hemocompatible, conectando el segundo lumen a uno de los balones y conectando el tercer lumen al otro de los balones, u otros dispositivos expandibles, para efectuar el inflado o desinflado de los balones, bloqueando de forma eficaz el extremo craneal del tubo hemocompatible el flujo de entrada de sangre.
6. Un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente de quimioterapia de molécula pequeña es hidrocloreto de melfalán y el aparato de filtro tiene una eficacia de extracción de más del 98 % para retirar el hidrocloreto de melfalán de la sangre usando un cartucho de filtro en un sistema *in vitro* en el que el flujo de sangre a través del cartucho de filtro es de aproximadamente 250 ml/min.
7. Un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el aparato de filtro comprende uno o más cartuchos de filtro.
8. Un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el aparato de filtro es un aparato de dos filtros que comprende un cartucho de filtro doble con los cartuchos de filtro dispuestos en paralelo.
9. Un kit de partes de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los núcleos de carbono están revestidos con un polímero semipermeable compuesto de material seleccionado del grupo que consiste en celulosa, polímero de metacrilato seleccionado del grupo que consiste en polimetacrilato de metilo (PMMA), polimetacrilato de etilo (PEMA), polimetacrilato de hidroxietilo (PHEMA), un metacrilato y combinaciones de los mismos.
10. Un sistema para suministrar una alta concentración de un agente quimioterapéutico de molécula pequeña a un sujeto con necesidad de tratamiento mientras que se minimiza la exposición sistémica al agente quimioterapéutico de molécula pequeña, comprendiendo el sistema:

55 un catéter capaz de insertarse por vía percutánea en la vena cava inferior de un paciente con necesidad de tratamiento, comprendiendo el catéter un tubo hemocompatible que tiene un extremo craneal y un extremo caudal, definiendo el tubo hemocompatible un lumen principal para el flujo de salida de sangre, dos balones, separados de forma fija alrededor del tubo hemocompatible y unidos al mismo para inflarse alrededor del mismo, siendo uno contiguo al extremo craneal, y teniendo los balones, cuando se inflan, un tamaño suficiente para bloquear el flujo de la sangre en una vena o arteria en la que se diseña que se inserte el primer catéter; fenestraciones en el tubo hemocompatible entre los balones y el lumen principal; segundo y tercer lúmenes dentro del tubo hemocompatible, conectando el segundo lumen a uno de los balones y conectando el tercer lumen al otro de los balones, u otros dispositivos expandibles, para efectuar el inflado o desinflado de los balones, bloqueando de forma eficaz el extremo craneal del tubo hemocompatible el flujo de entrada de sangre;

60 un aparato de filtro que comprende una carcasa que tiene una entrada y una salida, un medio de extracción que comprende núcleos de carbono revestidos de polímero compatible contenidos en la carcasa, en el que los

65

- 5 núcleos de carbono tienen una densidad aparente de menos de 0,2 g/cc, y en el que los núcleos de carbono tienen un volumen de poro de aproximadamente 1,68 cc/g a aproximadamente 2,19 cc/g para la retirada de agentes quimioterapéuticos de molécula pequeña de la sangre, en el que el aparato de filtro es capaz de conectarse a través de un conector al catéter capaz de insertarse por vía percutánea en la vena cava inferior y una máquina de flujo para bombear la sangre desde el sujeto a través del aparato de filtro, un catéter de infusión arterial hepática para la administración quimioterapéutica, y una vaina o catéter de retorno para devolver la sangre retirada del paciente de vuelta al paciente después de la filtración.

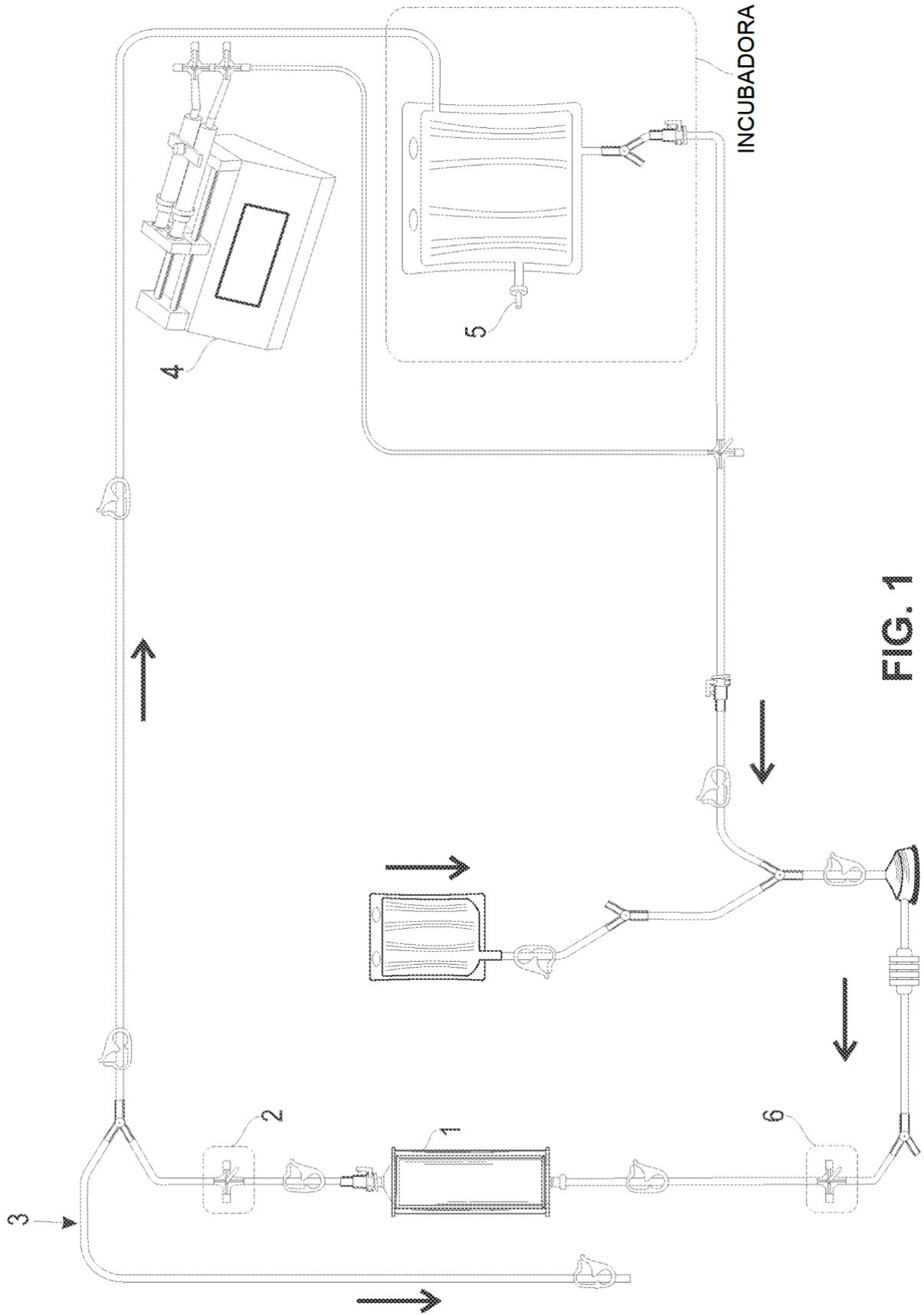


FIG. 1

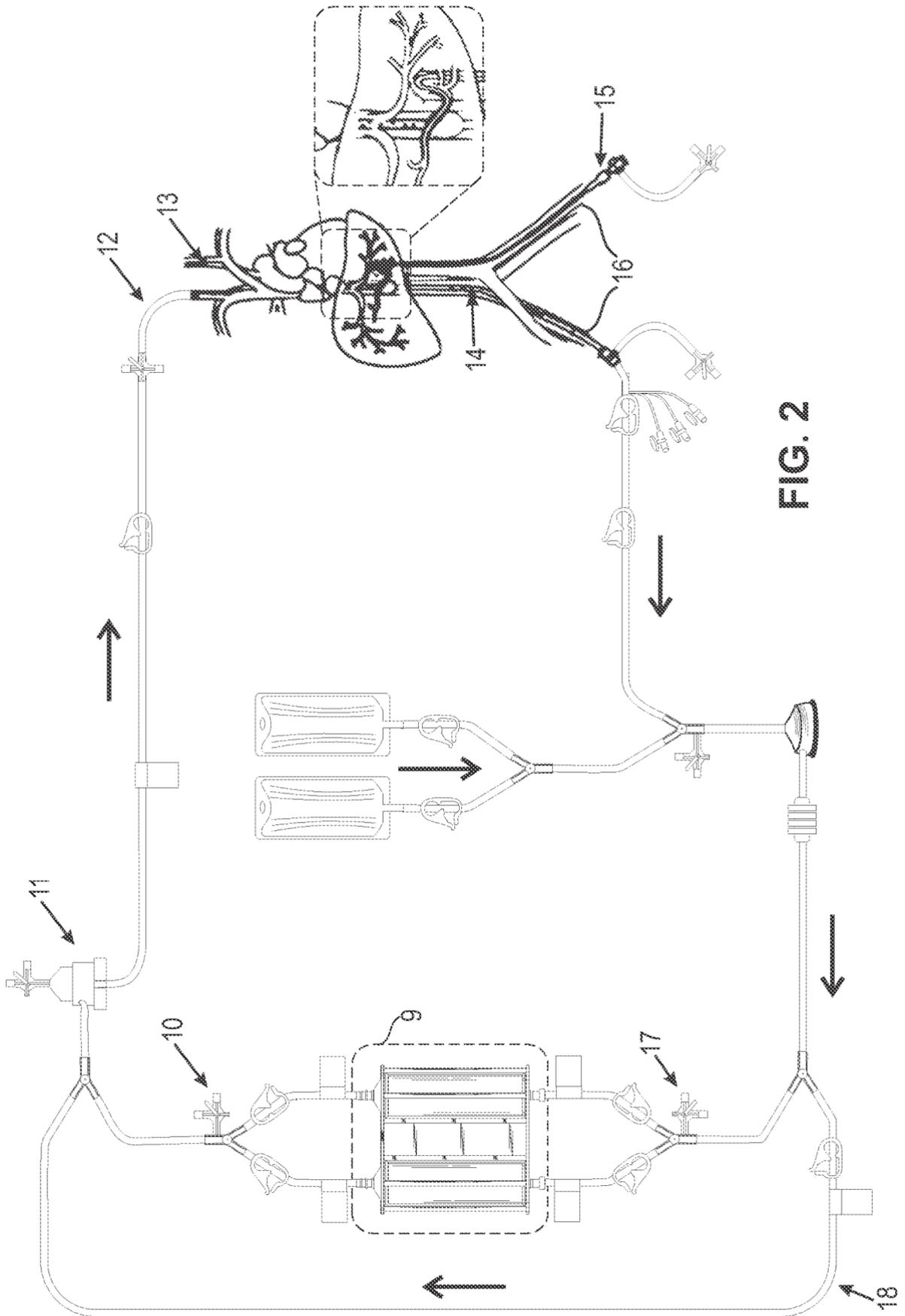


FIG. 2