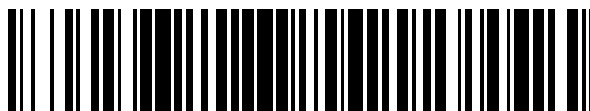


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 206**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/549** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07700450 .5**  
96 Fecha de presentación: **04.01.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1976531**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2008**

54 Título: **Composiciones irradiadas y tratamiento de cánceres con radiación en combinación con taurolidina y/o taurultam**

30 Prioridad:  
**06.01.2006 US 756569 P**  
**01.02.2006 US 763909 P**  
**05.09.2006 US 842156 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.03.2012**

73 Titular/es:  
**ED GEISTLICH SOHNE AG FUR CHEMISCHE  
INDUSTRIE  
BAHNHOFSTRASSE 40  
6110 WOLHUSEN, CH**

72 Inventor/es:  
**REDMOND, Paul, H. y  
PFIRRMANN, Rolf, W.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 377 206 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**

Composiciones irradiadas y tratamiento de cánceres con radiación en combinación con taurolidina y/o taurultam

**Campo de la invención**

5

La invención se refiere a composiciones irradiadas, métodos y tratamiento del cáncer.

**Antecedentes de la invención**

10

Los agentes de transferencia de metilol, tales como el fármaco antibacteriano y antitoxina taurolidina, y el producto relacionado taurultam, han mostrado ejercer un efecto modificador sobre la toxicidad del factor de necrosis tumoral (TNF) que se usa, entre otros, en el tratamiento de tumores. Además, la acción de los agentes de transferencia de metilol ha mostrado ser selectiva por cuanto la proliferación de estirpes celulares normales no se inhibió significativamente. El uso de disoluciones acuosas de taurolidina y taurultam en el tratamiento de cáncer se ha descrito en los documentos de patente EP 1247524 y WO 01/39763. También se conoce la actividad antimicrobiana de estos agentes de transferencia de metilo, y se discute en el documento de patente WO 99/34805.

15

20

La taurolidina actúa transfiriendo tres grupos de metilol en el lugar de acción, siendo el taurultam un metabolito intermedio que transfiere él mismo un único grupo de metilol, con la liberación del compuesto muy bien tolerado taurinamida. De este modo, los dos compuestos actúan esencialmente mediante el mismo mecanismo. Debe notarse que la transferencia de metilol ha de contrastarse con la transferencia de metilo que es característica de muchos fármacos antitumorales altamente tóxicos. La taurolidina y el taurultam tienen una baja toxicidad y no son citotóxicos frente a células normales.

25

La apoptosis es un principio biológico evolutivo que se conserva, en la regulación del número de células. Las células sensibles contienen receptores de muerte que se activan cuando se segregan los ligandos apropiados desde las células vecinas. Un sistema destacado en la muerte celular programada es la apoptosis en la que el ligando de Fas actúa como mediador. Fas, también conocido como CD 95/APO-1, es un receptor de superficie celular, y un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral que actúa como mediador de la apoptosis en células sensibles, tras la oligomerización mediante el ligando de Fas (FasL).

30

También se ha utilizado la radiación para el tratamiento del cáncer.

35

Permanece la necesidad en la técnica de una mejora de medicamentos y métodos para el tratamiento del cáncer.

**Sumario de la invención**

40

De acuerdo con una realización, la invención es una composición esterilizada formada sometiendo un agregado que comprende cristales sin colágeno de taurolidina, taurultam o una de sus mezclas a una radiación ionizante. La invención también se refiere a métodos para formar tal composición, y al uso de tales composiciones en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades.

**Descripción detallada**

45

La invención se refiere a agentes de transferencia de metilol irradiados, y a métodos para esterilizar agentes de transferencia de metilol mediante la exposición de agentes de transferencia de metilol a una radiación ionizante. Los agentes de transferencia de metilol son cristalinos.

50

El agente de transferencia de metilol es taurolidina y/o taurultam, en forma de una composición esterilizada que comprende cristales de taurolidina y/o taurultam sin colágeno. En una realización preferida, la radiación es de rayos X (Röntgen) o radiación  $\gamma$ .

55

Conforme a una realización, la radiación está dentro de un intervalo desde aproximadamente 0,01 Gy hasta aproximadamente 100 kGy. Para la esterilización de cristales de taurolidina y/o taurultam, las cantidades preferidas de radiación están dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1-100 kGy. En otras realizaciones, las cantidades de radiación están dentro de un intervalo de aproximadamente 1-60 kGy, aproximadamente 10-50 kGy o aproximadamente 20-35 kGy.

60

Se ha encontrado sorprendentemente que cristales de taurolidina y/o taurultam tienen características y estabilidad sustancialmente idénticas cuando se comparan con sus equivalentes sin irradiar.

Conforme a una realización, la presente invención se refiere a la capacidad de agentes de transferencia de metilol, tales como taurolidina y/o taurultam, para tratar el cáncer, con politerapia con radiación. Tanto la taurolidina como su

congénere taurultam intensifican el efecto apoptótico del ligando de Fas en células cancerosas, en concentraciones de fármacos que no muestran prácticamente de por sí un efecto sobre la viabilidad celular.

5 De acuerdo con una realización, la composición esterilizada se forma sometiendo un agregado que comprende cristales sin colágeno de taurolidina y/o taurultam a una radiación ionizante. De acuerdo con una realización, el tamaño de los cristales puede promediar entre aproximadamente 0,1-1.000  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 1-500  $\mu\text{m}$ . Los cristales pueden ser cristales normales o cristales micronizados. Los cristales micronizados pueden tener un tamaño medio de partículas dentro de aproximadamente 1-10  $\mu\text{m}$ , por ejemplo aproximadamente 5  $\mu\text{m}$ . Los cristales normales pueden tener un tamaño de partículas dentro de un intervalo de aproximadamente 100-500  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, aproximadamente 180-300  $\mu\text{m}$ .

La invención se refiere también a un método para formar una composición esterilizada como se ha definido anteriormente, que comprende someter un agregado como se ha definido anteriormente a una radiación ionizante.

15 La invención tiene valor por un método para tratar el cáncer que utiliza una composición esterilizada como se ha definido anteriormente.

En otra realización, un método para tratar el cáncer con una composición esterilizada conforme a la invención, comprende administrar a un paciente con cáncer cristales de taurolidina y/o taurultam sin colágeno, que se han sometido a una radiación ionizante. Preferiblemente, la radiación ionizante es en forma de rayos X o radiación  $\gamma$ . En ciertas realizaciones, se prefiere la radiación  $\gamma$ . Conforme a una realización, los cristales irradiados pueden estar presentes en una composición adhesiva. Preferiblemente, la composición adhesiva está inicialmente en estado líquido o semilíquido cuando se aplica y adhiere a una superficie de tejido de la que se ha retirado un tumor. Después de la aplicación, el adhesivo aumenta preferiblemente de viscosidad o solidifica al menos parcialmente mientras se adhiere al tejido. En realizaciones preferidas, el adhesivo utilizado es una matriz sellante de fibrina (por ejemplo, cola de fibrina). La cola de fibrina es un sistema de dos componentes de disoluciones distintas de fibrinógeno y trombina. Cuando las dos disoluciones se combinan, la mezcla resultante forma un adhesivo. Los cristales de taurolidina y/o taurultam pueden mezclarse con uno o ambos de los componentes de fibrinógeno y/o trombina, antes de combinar los dos para formar la cola de fibrina. En las realizaciones preferidas, los cristales de taurolidina y/o taurultam se mezclan con el componente de fibrinógeno, antes de la mezcla de los componentes de fibrinógeno y trombina. Los cristales de taurolidina y/o taurultam pueden someterse a una radiación ionizante antes y/o después de la adición de los cristales a uno y/o dos componentes de la cola de fibrina, o después de que los componentes de la cola de fibrina se mezclen conjuntamente.

35 En otras realizaciones, se añade una disolución o gel que contiene taurolidina y/o taurultam con cristales de taurolidina y/o taurultam, en uno o dos de los componentes de fibrinógeno y/o trombina de una matriz sellante de fibrina como se ha descrito anteriormente, antes de la administración a un paciente.

40 En realizaciones adicionales, la radiación ionizante se administra a un paciente con cáncer después de la administración al paciente de cristales de taurolidina y/o taurultam que se han sometido a radiación ionizante.

Las dosis del tratamiento con radiación cuando se utilizan rayos X o radiación  $\gamma$  pueden estar dentro de un intervalo de aproximadamente 0,01-100 Gy, dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1-80 Gy, dentro de un intervalo de aproximadamente 1-10 Gy, dentro de un intervalo de 0,5-10 Gy o dentro de un intervalo de 1-5 Gy. Generalmente, se administran múltiples dosis de radiación a un paciente durante el curso del tratamiento. Las dosis totales del tratamiento de radiación durante el curso completo del tratamiento pueden estar dentro de un intervalo de 1-100 Gy, o 10-70 Gy.

50 Los agentes de transferencia de metilol incluyen compuestos que contienen metilol, tales como taurolidina y taurultam, y sus derivados. Las expresiones agentes de transferencia de metilol y compuestos que contienen metilol se usan a veces de manera intercambiable en la presente invención. Los compuestos taurolidina y taurultam se describen en la patente de EE.UU. nº 5.210.083.

55 La politerapia de la invención incluye administrar al paciente cantidades de radiación inhibitoras de tumores, reductoras de tumores o destructoras de células tumorales. Como se usa en la presente invención, la expresión "inhibidora de tumores" tiene la finalidad de incluir cantidades reductoras de tumores o destructoras de células tumorales. La radiación puede administrarse al mismo tiempo que, o por separado de, el agente de transferencia de metilol. La radiación puede administrarse con cualquier cantidad eficaz, por ejemplo, dentro de un intervalo desde aproximadamente 0,1-100 Gy o más, con dosis preferidas dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1-5 Gy, lo más preferiblemente dentro de un intervalo de dosis de aproximadamente 1-4 Gy por tratamiento. La radiación utilizada puede ser cualquier radiación inhibitora de tumores, siendo preferida la radiación Röntgen (rayos X).

65 El agente de transferencia de metilol y la radiación pueden coadministrarse a un sujeto, o administrarse de manera secuencial o cíclica.

Los cánceres a los que puede ser aplicable la presente invención incluyen melanoma maligno primario y secundario, glioma, neuroblastoma, astrocitoma, meningitis carcinomatosa, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de vejiga, leucemia, linfoma maligno, carcinoma de células renales, mesotelioma, y sus metástasis. Otros cánceres contra los que el método de la presente invención es eficaz incluyen otros carcinomas, sarcomas o linfomas primarios y secundarios, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepático, cáncer de mama y cáncer de páncreas, o sus metástasis.

Las realizaciones particularmente preferidas implican el tratamiento de melanoma maligno así como de sus metástasis.

Es particularmente beneficioso usar taurolidina y/o taurultam, en concentraciones suficientes para inducir apoptosis en células cancerosas, para inhibir la proliferación de células tumorales, o para prevenir la propagación de la metástasis, especialmente después de la extirpación quirúrgica de tumores. Los sujetos mamíferos son típicamente seres humanos.

La invención incluye también el uso de taurolidina y/o taurultam, en concentraciones suficientes para inducir apoptosis en células cancerosas, y radiación para el tratamiento o profilaxis de tumores en sujetos mamíferos.

Las dosis eficaces de un agente de transferencia de metilol de acuerdo con la presente invención, pueden comprender unidades de dosis farmacéuticas dentro del intervalo de aproximadamente 0,1-1.000 mg/kg de peso corporal del sujeto, preferiblemente 150-450 mg/kg por día, y lo más preferiblemente 300-450 mg/kg por día. Alternativamente, las dosis pueden administrarse con una base de g/día, desde aproximadamente 2-60 g/día. Las dosis preferidas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 2,5-30 g/día de taurolidina, 4-60 g/día de taurultam, o una de sus mezclas. Las dosis más preferidas están en el intervalo de aproximadamente 10-20 g/día de taurolidina, 20-40 g/día de taurultam, o una de sus mezclas.

La radiación inhibidora de tumores puede administrarse múltiples veces al día, una vez al día, una vez a la semana, dos veces por semana, tres veces por semana, cuatro veces por semana, cinco veces por semana, seis veces por semana, cada dos semanas, mensualmente, etc., o cualquier régimen de administración adecuado.

El compuesto que contiene metilol se administra solo o en combinación con uno o más agentes antineoplásicos adicionales. En una realización preferida, el agente complementario destruye células tumorales mediante un mecanismo diferente a la apoptosis. Por ejemplo, se administra un antimetabolito, un análogo de purina o pirimidina, un agente alquilante, agente reticulante (por ejemplo, un compuesto de platino), y agente intercalante, y/o antibiótico en un régimen de politerapia. El fármaco complementario se da antes, después, o simultáneamente con el agente que contiene metilol. Por ejemplo, el agente de transferencia de metilol puede coadministrarse con una fluoro-pirimidina, tal como el 5-fluoro-uracilo (5-FU). Las dosis diarias eficaces de una fluoro-pirimidina pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1-1.000 mg por unidad de dosis farmacéutica. Las dosis eficaces de 5-FU pueden estar también en el intervalo de aproximadamente 100-5.000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, preferiblemente alrededor de 200-1.000 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, más preferiblemente alrededor de 500-600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal. El 5-FU se proporciona típicamente en ampollas de 250 mg o 500 mg para inyección, o cápsulas de 250 mg para administración por vía oral.

En otra realización, el efecto apoptótico de los agentes de transferencia de metilol puede intensificarse mediante coadministración con un ligando de Fas. Se describe un polipéptido ligando de Fas en la patente de EE.UU. nº 5.858.990. Las cantidades terapéuticamente eficaces de ligando de Fas estarán generalmente dentro de un intervalo de aproximadamente 0,01-1.000 mg/kg de peso corporal del paciente, preferiblemente alrededor de 0,1-200 mg/kg de peso corporal del paciente, lo más preferible aproximadamente 0,2-20 mg/kg de peso corporal del paciente. Las cantidades terapéuticamente eficaces pueden administrarse como dosis una vez al día, o múltiples veces al día, tal como dos, tres, cuatro o más veces al día.

La invención incluye también el tratamiento de un tumor resistente a los fármacos, por ejemplo, un tumor con resistencia a múltiples fármacos (MDR), en un mamífero, administrando al mamífero un compuesto que contiene metilol conjuntamente con radiación. El tumor resistente a los fármacos se selecciona del grupo que consiste en un tumor sólido, un tumor no sólido, y un linfoma maligno. Por ejemplo, el tumor resistente a los fármacos puede ser un melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer del SNC, cáncer hepático, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, linfoma maligno, leucemia, o sarcoma.

#### **Ejemplo 1:** radiación $\gamma$ y tratamiento con taurolidina

Taurolidina cristalina en polvo

Tamaño medio de partículas de cristales normales: 180-300  $\mu$ m

Tamaño medio de partículas de cristales micronizados: 5  $\mu$ m

Se prepararon dos lotes de taurolidina cristalina normal en polvo, y se esterilizaron mediante radiación  $\gamma$ . Se pesaron 0,5 g de cristales de taurolidina en viales de 5 ml en condiciones estériles y flujo laminar. Los viales se cerraron mediante tapones de goma y tapas de cierre hermético. Los viales cerrados se irradiaron luego con rayos  $\gamma$  de 25 kGy (certificación de intervalo de 26-30 kGy), y se analizaron posteriormente.

5

Resultado sorprendente:

10

La evaluación de la estabilidad mostró que los cristales de la taurolidina en polvo, después de esterilización mediante radiación  $\gamma$ , fueron idénticos a los cristales sin irradiar, y correspondieron a la especificación de los cristales sin irradiar (patrón de taurolidina), aunque las disoluciones acuosas de taurolidina al 1% sin PVP no son tan estables a la radiación  $\gamma$ .

15

Se han realizado las siguientes evaluaciones de control, que demuestran resultados idénticos a partir de taurolidina cristalina en polvo irradiada y sin irradiar:

Punto de fusión: 173-175°C

20

Espectro de IR: Espectrofotómetro de IR Philips PU 9706. El espectrofotograma correspondió al patrón de taurolidina sin irradiar.

Solubilidad: disolución transparente al 1% en agua.

25

Esterilidad: el compuesto fue estéril conforme a la Ph. Eur. 5

Endotoxinas: el análisis dio negativo para endotoxinas.

#### **Ejemplo 2:**

30

Se insertan directamente en un sistema de dos componentes de fibrinógeno/trombina aproximadamente 0,5 g o más, dependiendo del tamaño de la cavidad del tumor, de los cristales de taurolidina como una suspensión preparada conforme al ejemplo 9, a una temperatura de aproximadamente 37°C, y se alojan localmente de forma manual o por medio de un dispositivo de pulverización dentro de la cavidad de un tumor después de la extirpación quirúrgica del tumor. Sobre una superficie interna de la cavidad del tumor se forma una matriz de adhesivo de fibrina, la cual libera taurolidina mediante difusión dentro de la superficie de la cavidad del tumor.

35

Alternativamente, los cristales, preferiblemente de taurolidina micronizada, pueden cargarse en una cámara de una jeringa de doble cámara, que contiene cola de fibrina en la otra cámara, y deben mezclarse posteriormente antes del uso.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición esterilizada obtenible sometiendo un agregado que comprende cristales sin colágeno de taurolidina, taurultam, o una de sus mezclas a una radiación ionizante.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad de dicha radiación es desde 0,01 Gy hasta 100 kGy.
- 10 3.- La composición de la reivindicación 2, en la que dicha radiación es de rayos X o radiación  $\gamma$ .
- 4.- La composición de la reivindicación 1, en la que la cantidad de dicha radiación es de 0,1-100 kGy, y dichos cristales tienen un tamaño medio de cristales dentro de un intervalo de 0,1-1000  $\mu\text{m}$ .
- 15 5.- Un método para formar la composición de la reivindicación 1, que comprende someter dicho agregado a una radiación ionizante.
- 6.- El método de la reivindicación 5, en el que dicha radiación ionizante es de rayos X o radiación  $\gamma$ .
- 20 7.- El método de la reivindicación 6, en el que la cantidad de dicha radiación es desde 0,01 Gy hasta 100 kGy.
- 8.- El uso de taurolidina, taurultam, o una de sus mezclas, en la preparación de una composición esterilizada para tratar o prevenir el crecimiento de un tumor en un paciente, la composición formada sometiendo un agregado que comprende cristales sin colágeno de taurolidina, taurultam, o una de sus mezclas a una radiación ionizante.