

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 389**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2004 E 04726249 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2012 EP 1615668**

54 Título: **Un medicamento para la terapia perioperatoria en dos pasos de tumores sólidos**

30 Prioridad:

24.04.2003 IT RM20030196

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

15.03.2013

73 Titular/es:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE
RIUNITE S.P.A. (100.0%)
VIALE SHAKESPEARE, 47
00144 ROMA, IT**

72 Inventor/es:

**PAGANELLI, GIOVANNI;
CARMINATI, PAOLO y
VERONESI, UMBERTO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 389 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).

DESCRIPCION

Un medicamento para la terapia perioperatoria en dos pasos de tumores sólidos.

La invención descrita en la presente memoria se refiere al uso de reactivos para preparar un medicamento útil para la terapia locorregional y sistémica intra- y postoperatoria.

5 Antecedentes de la invención

La cirugía conservadora con disección axilar y radioterapia complementaria es el tratamiento de elección en pacientes con cánceres de mama de pequeño tamaño. Los resultados de ensayos clínicos recientes, en particular ensayos aleatorizados (*U. Veronesi, et al., New Engl. J. Med., 305:6-11, 1981; U. Veronesi, et al., Ann. Surg. Vol. 211, 3:250-259, 1990*), han demostrado que el riesgo de recidiva local del tumor se correlaciona con la extensión de la intervención en la mama, con la edad del paciente, y con la presencia de un componente intraductal extensivo e invasión linfática y/o vascular peritumoral. Además, se ha demostrado una menor incidencia de recidiva local en pacientes sometidos a radioterapia complementaria (5,4% frente a 21,6% en el grupo testigo).

La radioterapia externa suplementaria actualmente utilizada después de una cuadrantectomía quirúrgica implica la administración de una dosis total de 50-60 Gy en 6 semanas de tratamiento, con irradiación de toda la mama residual después de la cirugía y, opcionalmente, una sobredosis en el lecho operatorio. Este tipo de régimen de tratamiento tiene implicaciones psicológicas que no son en absoluto insignificantes; su larga duración aumenta y prolonga el estado de ansiedad de la paciente relacionado con su experiencia de la enfermedad y le conduce a creer que la intervención quirúrgica no ha tenido éxito en la resolución de la enfermedad. Además, existe también un impacto social que tampoco es en absoluto insignificante en términos de coste, relacionado con la ausencia laboral del paciente durante un período de aproximadamente 2 meses.

Se ha propuesto recientemente, como alternativa al tratamiento de radioterapia tradicional, la radioterapia intraoperatoria (IORT), que es una técnica de radioterapia que hace posible administrar una dosis única de radiación directamente al tumor expuesto durante la cirugía, o bien a la zona anatómica que contenía el tumor después de la extirpación quirúrgica del cáncer. Los autores de la presente invención han utilizado IORT con resultados satisfactorios en el contexto de un estudio aleatorizado para el tratamiento de cáncer de mama en la etapa T1. Sin embargo, desde el punto de vista logístico no es posible establecer este tipo de terapia más que en muy escasos centros. Sólo el coste del equipo es superior a un millón de euros, aparte de los costes arquitectónicos de la construcción de un quirófano blindado para garantizar la protección radiológica de los operadores y las personas presentes en las habitaciones contiguas, y del personal especializado necesario para la aplicación del tratamiento.

Es conocido un protocolo de radioinmunoterapia denominado radioinmunoterapia en tres pasos, cuyos detalles se encuentran descritos en el *European Journal of Nuclear Medicament, Vol. 26, Nº 2, febrero de 1999, páginas 110-120 y Nº 4, abril de 1999, páginas 348-357*, y en la patente europea EP 0 496 074. En este método se utiliza un conjunto o "kit" de reactivos en una forma adecuada para la administración intravenosa, consistente en 1) un anticuerpo monoclonal biotilado específico para un antígeno asociado a un tumor, 2) una proteína del tipo de la avidina, 3) biotina o uno de sus derivados, conjugado con un agente eficaz para el tratamiento y/o diagnóstico de un tumor. También se han descrito agentes útiles para disminuir los niveles circulantes de anticuerpo biotilado y de proteínas de la familia de la avidina (agentes cazadores) en el método de radioinmunoterapia en tres pasos. Dichos kits están indicados para la administración intracavitaria o sistémica, pero no se proporcionan sugerencias en cuanto a la administración secuencial que incluya tanto el acto quirúrgico como el tratamiento sistémico postoperatorio.

El método en tres pasos es indudablemente válido en su descripción general, pero puede ser optimizado y explotado en mayor medida si se introducen grandes cantidades de avidina en el tumor o en zonas del cuerpo que podrían recibir células tumorales residuales, o que ya las albergan, después de una operación aparentemente radical. Las dos limitaciones principales del método en tres pasos clásico consisten en el hecho de que sólo cantidades modestas de anticuerpos y proteínas de la familia de la avidina - muy frecuentemente estreptoavidina (pasos 1 y 2) - alcanzan la diana después de la inoculación intravenosa. La inoculación locorregional es aplicable en cavidades anatómicas naturales tales como el peritoneo, la pleura o la vejiga, o en cavidades virtuales postoperatorias, como en el caso de tumores cerebrales.

Compendio de la invención

Se ha hallado ahora que un enfoque de tipo perioperatorio, con inclusión de un paso locorregional intraoperatorio y un segundo paso sistémico postoperatorio, resulta particularmente ventajoso para el control de recidivas locales, y, sorprendentemente, se ha visto que se puede administrar ventajosamente la terapia local en sólo dos pasos, el primero de los cuales se lleva a cabo intraoperatoriamente en un sitio locorregional y el segundo de manera postoperatoria a través de una ruta sistémica.

La introducción, durante la cirugía, de un agente dotado de tropismo tumoral, es decir, capaz de concentrarse localmente en la célula tumoral o en su vecindad, prepara de manera inmediata en el tejido residual en torno al tumor una especie de receptor, elegido por el facultativo, listo para recibir, localmente y en una concentración extremadamente elevada, la posterior dosis de verdadero agente antineoplásico administrada por vía intravenosa. El

agente antineoplásico debe estar adecuadamente dirigido al sitio del tumor, explotando la afinidad del agente vehiculante hacia el receptor creado artificialmente.

5 Por tanto, un objeto inicial de la presente invención es el uso de un primer agente dotado de tropismo tumoral seleccionado del grupo consistente en avidina, estreptoavidina, sus derivados polímeros y sus derivados con polietilenglicol, en combinación con un segundo agente antineoplásico dotado de afinidad hacia dicho primer agente
 10 consistente en un agente antineoplásico portador de compuesto de biotina como ingredientes activos para la preparación de un medicamento útil para la terapia perioperatoria en dos pasos de tumores sólidos, en donde dicho primer agente es administrado durante un paso intraoperatorio a través de la vía locorregional y dicho segundo agente es administrado durante un paso postoperatorio a través de la vía sistémica. En una realización preferida de la invención, la terapia adoptará la forma de radioterapia.

15 Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que contiene dichos ingredientes activos en recipientes separados (kits) para uso en la administración secuencial locorregional y sistémica, constituyendo dicha composición un medicamento útil para la terapia perioperatoria con adyuvante de tumores sólidos operables o no completamente extirpables, tales como, por ejemplo, cánceres de mama, de páncreas, de pulmón, de pleura, de peritoneo, cervicofaciales, de vejiga, cerebrales y otros.

Ventajosamente, la presente invención resuelve los problemas existentes en el estado actual de la técnica bosquejado más arriba. Una ventaja adicional inherente a la acumulación incrementada del agente dotado de tropismo tumoral en el sitio del tumor puede consistir en la posible reducción de la cantidad de agente antineoplásico utilizado.

20 Descripción detallada de la invención

En una primera realización de la invención, la terapia es inmunoterapia y en particular radioinmunoterapia. El primer agente dotado de tropismo tumoral está seleccionado del grupo consistente en avidina, estreptoavidina, sus derivados polímeros y sus derivados con polietilenglicol.

25 De acuerdo con la presente invención, en el paso intraoperatorio se administra el primer agente, construyendo así el "receptor artificial" para el posterior verdadero agente antineoplásico. El agente antineoplásico será transportado por la biotina, que estará contenida en un compuesto químico adecuado para formar un complejo con el agente antineoplásico, denominado en lo sucesivo complejo de biotina, que será administrado por vía sistémica en el paso postoperatorio.

30 De hecho, la biotina se concentra localmente sólo donde está presente avidina y, en este caso, se puede estar seguro de que el primer agente está presente en la zona que se pretende tratar, ya que ha sido introducido por el cirujano escasas horas antes (por ejemplo, de 4 a 72 horas) durante la intervención quirúrgica. Esto constituye una ventaja adicional de la presente invención si se compara con la terapia en general, ya que reduce drásticamente el tiempo transcurrido entre la extracción del tumor primario y la posterior terapia con adyuvante.

35 Se conocen anticuerpos específicos contra antígenos asociados a tumores, y están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en el campo, tales como, por ejemplo, los descritos en *Trikha M., et al., Monoclonal antibodies as therapeutics in oncology, Current Opinion Biotechnology 2002; 13:609-614*. Se proporcionan ejemplos de anticuerpos en el documento de patente europea EP 0 696 074 antes mencionado.

Los expertos en este campo están familiarizados con la biotilación de anticuerpos.

40 El compuesto de avidina utilizado puede ser la avidina misma, que es una proteína disponible comercialmente. Además de avidina de origen natural, se pueden utilizar otras proteínas del mismo tipo, por ejemplo estreptoavidina, o derivados poliméricos de avidina, estreptoavidina, o sus derivados con polietilenglicol (avidinas PEG-iladas; *Chinol M., Br. J. Cancer 1998; 78:189-197*).

45 El agente antineoplásico que será vehiculado por el compuesto de biotina puede estar seleccionado de los disponibles en este campo, o bien puede ser cualquier otro agente antineoplásico. Son ejemplos de agentes antineoplásicos los agentes quimioterapéuticos en general, toxinas, citocinas, tales como IL-2, interferón, TNF, células linfocíticas y radionúclidos, que constituyen un ejemplo preferido en la presente invención.

La biotina radiactiva puede ser biotina misma marcada con un isótopo radiactivo por medio de un enlazador especial.

50 El radioisótopo será seleccionado en función de la aplicación específica. Son ejemplos de radioisótopos adecuados el Fe-52, Mn-52m, Co-55, Cu-64, Ga-67, Ga-68, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, I-131, P-32, Sc-47, Cu-67, Y-90, Pd-109, Ag-111, I-131, Pm-149, Re-186, Re-188, At-211, Pb-212, Bi-212, Lu-177. Tal como quedará claro de la descripción que sigue, se prefieren radioisótopos emisores beta, tales como Itrio-90 o Lutecio-177.

Aunque la presente invención es aplicable a la radioinmunoterapia de tumores en general, una aplicación preferida se refiere a los tumores de mama, de pulmón, de pleura y de peritoneo.

Las dosis de reactivo serán determinadas por el experto en el campo. No obstante, se calcularán con el fin de administrar una dosis de la cual se esté seguro que es tumoricida contra su diana.

5 De manera indicativa, los recipientes de los diversos reactivos se encuentran generalmente en una forma adecuada para la administración inyectable y contienen una cantidad adecuada de reactivo. En una forma de realización preferida, el recipiente del anticuerpo adoptará la forma de una jeringa especial equipado con una o más agujas para facilitar la infiltración del lecho del tumor y el tejido circundante. Convenientemente, el recipiente también puede encontrarse en una forma adecuada para la administración del anticuerpo en forma de un aerosol.

10 Nuevamente a modo de ejemplo, el recipiente de avidina será adecuado para contener una cantidad adecuada de avidina, de manera indicativa en una proporción de 5:1 respecto al anticuerpo (por ejemplo, 100 mg frente a 20 mg de anticuerpo), opcionalmente diluida en solución salina. En una forma particularmente preferida, el recipiente adoptará la forma de una jeringa especial adecuada para administraciones sucesivas de volúmenes precisos, por ejemplo 20 ml en la primera fase y una o más alícuotas (de 10 ml) adicionales en una segunda fase de la cirugía, por ejemplo, en los márgenes de resección o restos de tejido enfermo que no puedan ser extirpados quirúrgicamente debido a la infiltración de órganos vitales. Convenientemente, el recipiente también puede encontrarse en una forma adecuada para la administración de avidina en forma de aerosol.

Preferiblemente, los diversos contenedores, que contienen ya las dosis de los ingredientes activos individuales, estarán contenidos en un solo paquete (kit) que lleva las instrucciones para los modos de administración.

20 Existe un método descrito en la solicitud de patente de Neorx EP 0 251 494, en el cual se utilizan sistémicamente una serie de derivados de anticuerpos. La presente invención difiere de ese método en el hecho de que no se utilizan anticuerpos y de que el paso que lleva a la acumulación de avidina en el sitio del tumor se produce en la etapa operatoria a través de la ruta locorregional, mientras que sólo la administración del fármaco biotinilado se produce en la etapa postoperatoria. Con este procedimiento se crea una especie de "receptor artificial", capaces de absorber biotina radiactiva.

Desde un mínimo de 4 horas hasta los 2-3 días después de la operación, el paciente será acompañado al departamento de medicina nuclear para iniciar la etapa terapéutica postoperatoria con biotina marcada radiactivamente, administrada de manera sistémica. Como alternativa a la biotina marcada radiactivamente, se puede utilizar la biotina como un vehículo para agentes antineoplásicos tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos o toxinas o células anticancerosas (por ejemplo, los linfocitos del paciente). La (DOTA)-⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu biotina será siempre administrada por vía intravenosa. La actividad inicial será 50 mCi en el caso de ⁹⁰Y y 80 mCi en el caso de ¹⁷⁷Lu. Basándose en la experiencia anterior con radioinmunoterapia, estas actividades son 1/3 menores que la actividad máxima de que se puede administrar en cada ciclo. Por tanto, la ventana terapéutica puede abarcar de 50 a 100 mCi en el caso de ⁹⁰Y y de 80 a 150 mCi en el caso de ¹⁷⁷Lu. Antes de administrar la biotina radiactiva, se puede administrar un "cazador" a base de albúmina biotinilada, tal como ha sido descrito en los estudios de Paganelli *et al.* y el documento EP 0 496 074 antes mencionados, en particular una dosis fija de 25 mg de albúmina biotinilada, con 10-15 minutos de antelación.

La avidina se administra directamente durante la fase locorregional intraoperatoria, ya que está dotada de un cierto grado de tropismo tumoral y por consiguiente se concentra en los sitios que son diana terapéutica.

40 Siguiendo estos procedimientos simplificados, muchos tumores que no presentan antígenos específicos también podrían ser tratados con los reactivos avidina y biotina. La secuencia de los acontecimientos posteriores se mantendría sin cambios, a lo largo del intervalo de tiempo que transcurre entre la operación y la terapia sistémica, que debe ser reducido a 4-24 horas, ya que la acumulación en el sitio del tumor puede requerir menos tiempo. La administración sistémica de biotina marcada radiactivamente o agente portador con actividad antineoplásica se llevará a cabo tal como se describió anteriormente.

Referencias

50 U. Veronesi, R. Saccozzi, M. Del Vecchio, A. Banfi, C. Clemente, M. De Lena, G. Gallus, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino, F. Rilke, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Engl. J. Med.*, 305:6-11, 1981.

U. Veronesi, A. Banfi, M. Del Vecchio, R. Saccozzi, C. Clemente, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino, F. Rilke, V. Sacchini, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 22: 1085-1089, 1986.

55 U. Veronesi, B. Salvadori, A. Luini, A. Banfi, R. Zucali, M. Del Vecchio, R. Saccozzi, E. Beretta, P. Boracchi, G. Farante, V. Galimberti, G. Mezzanotte, V. Sacchini, S. Tana y E. Marubini: Conservative treatment of early breast

cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy. Ann. Surg. Vol. 211, 3:250-259, 1990.

5 U. Veronesi, A. Luini, M. Del Vecchio, M. Greco, V. Galimberti, M. Merson, F. Rilke, V. Sacchini, R. Saccozzi, T. Savio, R. Zucali, S. Zurrída, B. Salvadori: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N. Eng. J. Med., vol. 328, 22:1587-1591, 1993

U. Veronesi, B. Salvadori, A. Luini, M. Greco, R. Saccozzi, M. Del Vecchio, L. Mariani, S. Zurrída y F. Rilke: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur. J. Cancer 31(19): 1574-1579, 1995.

10 L. Mariani, B. Salvadori, E. Marubini, A.R. Conti, D. Rovini, F. Cusumano, T. Rosolin, S. Andreola, R. Zucali, F. Rilke y U. Veronesi. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer, European Journal of Cancer, Vol. 34, Nº 8, páginas 1156-1162, 1998

Salvadori B. y U. Veronesi. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). The Breast 8:311-314, 1999

15 Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. Ann. Oncol. 12: 997-1003, 2001

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N. Engl. J. Med. 347: 1227-1271, 2002

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un primer agente dotado de tropismo tumoral seleccionado del grupo consistente en avidina, estreptoavidina, sus derivados polímeros y sus derivados con polietilenglicol, en combinación con un segundo agente antineoplásico dotado de afinidad hacia dicho primer agente, consistente en un agente antineoplásico portador de compuesto de biotina como ingredientes activos para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento perioperatorio en dos pasos de tumores sólidos, en donde dicho primer agente es administrado durante un paso intraoperatorio a través de la vía locorregional y dicho segundo agente es administrado durante un paso postoperatorio a través de la vía sistémica.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el cual dicho agente antineoplásico está seleccionado del grupo consistente en radioisótopos, agentes quimioterapéuticos, toxinas y células anticancerosas.
3. Uso según la reivindicación 2, en el cual dicho radioisótopo está seleccionado del grupo que consiste en Fe-52, Mn-52m, Co-55, Cu-64, Ga-67, Ga-68, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, I-131, P-32, Sc-47, Cu-67, Y-90, Pd-109, Ag-111, I-131, Pm-149, Re-186, Re-188, At-211, Pb-212, Bi-212 y Lu-177.
- 15 4. Uso según la reivindicación 3, en el cual dicho radioisótopo es Y-90 ó Lu-177.
5. Uso según la reivindicación 1, en el cual la avidina y el compuesto de biotina en dicho medicamento se encuentran en recipientes separados.
- 20 6. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho tumor está seleccionado del grupo consistente en tumores de mama, de páncreas, de pulmón, de pleura, de peritoneo, cervicofaciales, cerebrales y de vejiga.
7. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en el cual dicho medicamento es adecuado para la administración inyectable.
8. Uso según la reivindicación 5, en el cual el recipiente de dicha avidina está en la forma de una jeringa adecuada para administraciones sucesivas de volúmenes precisos.
- 25 9. Uso según la reivindicación 1, en el cual dicha avidina está contenida en un recipiente separado en una dosis única.
10. Kit para uso en la terapia perioperatoria en dos pasos según la reivindicación 1, que contiene un conjunto de recipientes separados, en el cual el primer recipiente contiene un compuesto de avidina seleccionado del grupo consistente en avidina, estreptoavidina, sus derivados polímeros y sus derivados con polietilenglicol, y un segundo recipiente contiene un compuesto de biotina portador de un agente antineoplásico.
- 30