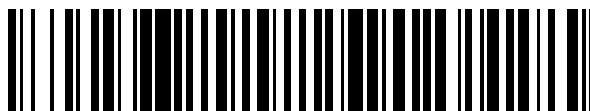


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 011**

51 Int. Cl.:

A61K 38/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61K 31/549 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2001** **E 09009373 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 2108373**

54 Título: **Tratamiento de las metástasis tumorales y el cáncer**

30 Prioridad:

27.10.2000 US 243409 P

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

26.09.2013

73 Titular/es:

**ED. GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE
INDUSTRIE (100.0%)
BAHNHOFSTRASSE 40
6110 WOLHUSEN, CH**

72 Inventor/es:

**REDMOND, PAUL H. y
PFIRRMANN, ROLF W.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 011 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

Tratamiento de las metástasis tumorales y el cáncer

La presente invención se refiere al campo del tratamiento de las metástasis de tumores y el cáncer.

5 La interleucina-2 (IL-2) es un agente que ha sido sugerido para inhibir el crecimiento de células tumorales. Sin embargo, la administración de IL-2 a los pacientes presenta graves problemas de toxicidad, ya que la IL-2 provoca una reacción de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica muy fuerte (SIRS) en los pacientes. La toxicidad de la IL-2 es tan severa que aproximadamente el 70% de los pacientes no pueden tolerar el tratamiento.

Adicionalmente, un problema común en pacientes en tratamiento de cáncer es la recurrencia del tumor o la metástasis.

10 Por lo tanto, a pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, sigue existiendo una necesidad significativa en la técnica de nuevas y mejores terapias de tratamiento del cáncer.

De acuerdo con la presente invención, se inhibe la metástasis tumoral en un paciente de cáncer mediante la administración a dicho paciente de una terapia de combinación que comprende cantidades eficaces de IL-2 y un agente de transferencia de metilol

15 Sorprendentemente, se ha encontrado que el agente de transferencia de metilol taurolidina reduce o elimina sustancialmente la toxicidad grave y los efectos secundarios de la IL-2 en una terapia de combinación para inhibir las metástasis tumorales y tratar el cáncer en los pacientes, mientras que inesperadamente se ha encontrado que con la terapia de combinación de la presente invención la eficacia de la IL-2 en realidad es reforzada por el agente de transferencia de metilol.

20 La IL-2 cuando se utiliza de acuerdo con la presente invención incluye la interleucina-2 natural o recombinante, o derivados biológicamente activos o equivalentes sustanciales de los mismos.

25 Los agentes de transferencia de metilol incluyen la taurolidina. Los compuestos taurolidina y taurultam se dan a conocer en la patente de los Estados Unidos N° 5.210.083. Otros compuestos que contienen metilol se pueden encontrar entre los identificados en la publicación PCT de la patente internacional N° WO 01/39763. Los agentes de transferencia de metilol para la utilización según la presente invención es la taurolidina.

Las formas de realización preferidas de la invención implican el tratamiento de cánceres seleccionados del grupo que consiste en el melanoma maligno y la inhibición de las metástasis tumorales del mismo.

30 Cantidades de dosificación diaria eficaces de IL-2 pueden comprender unidades de dosificación farmacéutica dentro del intervalo de 1.000.000-100.000.000 de unidades (U) de IL-2 por m² de área de superficie corporal. Las cantidades de dosificación de IL-2 también se pueden encontrar dentro del intervalo de 100.000-1.000.000 U por kilogramo de peso corporal. Las cantidades de dosificación de IL-2, además se pueden encontrar dentro del intervalo de 0,1-100 microgramos de IL-2 por kilogramo de peso corporal.

35 Cantidades de dosificación eficaces de taurolidina según la presente invención pueden comprender unidades de dosificación farmacéutica dentro del intervalo de alrededor de 0,1-1.000 mg/kg. Las dosis preferidas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 10-20 gramos de taurolidina.

Las unidades de dosificación farmacéuticas de la terapia combinada de la presente invención pueden ser administradas por cualquier vía adecuada, lo que incluye la administración por vía oral, tópica o peritoneal, por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, o intravenosa por ejemplo, por infusión o inyección.

40 En realizaciones preferidas, se administran 250 ml de taurolidina en solución al 2% por infusión intravenosa aproximadamente 1-6 veces al día, más preferiblemente alrededor de 2-4 veces al día, durante un periodo de tratamiento, concurrentemente con la administración de alrededor de 10.000.000-40.000.000 m² unidades de IL-2 mediante infusión intravenosa, por día, durante el periodo de tratamiento.

45 La presente invención también se refiere a una combinación de IL-2 y un agente de transferencia de metilol, en cantidades eficaces para el uso simultáneo, separado o secuencial a fin de inhibir la metástasis tumoral en un paciente de cáncer. La invención también está dirigida a combinaciones farmacéuticas que incluyen unidades de dosificación farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de interleucina-2 y un agente de transferencia de metilol para inhibir la metástasis tumoral en un paciente de cáncer, así como las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1.

Se trató a un paciente de 63 años diagnosticado con melanoma maligno metastásico como sigue.

Presentación Masa supra-clavicular derecha. Originalmente había melanoma nodular extirpado desde el codo derecho, y tuvo altas dosis de interferón después de la cirugía. Requirió eliminación axilar para una masa en axila derecha ocho meses después. Además el escenario estuvo claro en ese momento. Se presentó un año más tarde con una masa inoperable en el área supra clavicular derecha.

Tratamiento IL-2 y taurolidina

Régimen Interleucina-2

Día 1: 18 millones unidades/m² IL-2 en infusión durante 6 horas

Día 2: 18 millones unidades/m² IL-2 en infusión durante 12 horas

Día 3: 18 millones de unidades/m² IL-2 en infusión durante 24 horas

Días 4-7: 18 millones de unidades/m² IL-2 en infusión durante 78 horas

Taurolidina

Taurolidina 2% 250 ml en infusión durante doce horas diariamente durante la administración de IL-2

Completó cinco sesiones del tratamiento anteriormente

Después de un año, el paciente está vivo y bien, sin evidencia de la enfermedad en las imágenes.

Ejemplo 2.

- 5 Un paciente de 50 años diagnosticado de carcinoma de células renales metastásico se trató como se indica a continuación.

Presentación Hemoptisis – secundaria a metástasis pulmonares. Se observó metástasis hepáticas, además de una masa grande en el riñón izquierdo

Tratamiento IL-2 y taurolidina

Régimen Interleucina-2

Día 1: infusión de 18 millones unidades/m² de IL-2 durante 6 horas

Día 2: infusión de 18 millones unidades/m² de IL-2 durante 12 horas

Día 3: infusión de 18 millones unidades/m² de IL-2 durante 24 horas

Días 4-7: infusión de 18 millones unidades/m² de IL-2 durante 78 horas

Taurolidina

Infusión de taurolidina al 2% 250 ml de infusión durante dos horas, dos veces al día durante la administración de IL-2

Completado cinco sesiones según lo descrito anteriormente

Completado cinco sesiones según lo descrito anteriormente.

Tratamiento posterior: nefrectomía radical izquierda.

Después de cinco años, el paciente está vivo y bien, sin evidencia de la enfermedad en las imágenes.

10 **Ejemplo 3.**

Un paciente de sexo masculino que tenía melanoma nodular recurrente después de tratamiento con interferón fue posteriormente tratado con interleucina-2 y taurolidina de la siguiente manera:

Presentación Recurrencia de la lesión de melanoma nodular en el hombro derecho.

ES 2 424 011 T3

Tratamiento	IL-2 y taurolidina
Régimen	Interleucina-2
5	Día 1: infusión de 36 millones unidades/m ² de IL-2 durante 6 horas Día 2: infusión de 36 millones unidades/m ² de IL-2 durante 12 horas Día 3: infusión de 36 millones unidades/m ² de IL-2 durante 24 horas. Días 4-7: infusión de 36 millones unidades/m ² de IL-2 durante 78 horas
10	Taurolidina Infusión de Taurolidina al 2%, 250 ml durante doce horas, de forma secuencial con la administración de IL-2, durante los días 1-6 Se llevó a cabo cinco sesiones -- en la segunda sesión, el tratamiento fue interrumpido y se detuvo a las 78 horas, y durante la quinta sesión, el tratamiento fue interrumpido durante el día 4.
15	El seguimiento por tomografías computarizadas indicó una reducción en el tamaño de la lesión, y, posteriormente, no indicó ninguna evidencia de enfermedad.

REIVINDICACIONES

1. El uso de taurolidina y interleucina-2 en la fabricación de una preparación combinada para simultáneamente, separadamente o secuencialmente tratar el melanoma maligno.
- 5 2. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicha preparación combinada se fabrica de manera que dicha interleucina-2 y dicha taurolidina están cada una presente en la misma unidad de dosificación farmacéutica.
3. El uso según se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicha preparación combinada se fabrica de manera que dicha interleucina-2 y dicha taurolidina están cada una presente en forma de unidades de dosificación farmacéuticas separadas.