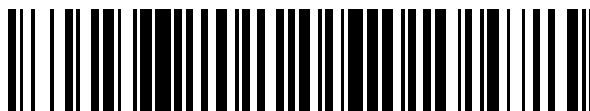


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 259**

51 Int. Cl.:

A61K 31/549 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2000 E 05017803 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1595543**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas antineoplásicas que comprenden taurolidina o tuarultam y 5-fluorouracilo**

30 Prioridad:

04.06.1999 US 137421 P

27.08.1999 US 151050 P

29.11.1999 US 167681 P

05.01.2000 US 174607 P

14.02.2000 US 182200 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STENDEL, RÜDIGER y
PFIRRMANN, ROLF WILHELM**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 532 259 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 farmacéuticas antineoplásicas que comprenden taurolidina o tuarultam y 5-fluorouracilo

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

La presente invención está en el campo del tratamiento de tumores del sistema nervioso central (SNC).

10

Descripción de la técnica anterior

15

La taurolidina (bis-(1,1-dioxoperhidro-1,2,4-tiadiazinil-4)metano) se desarrolló por Geistlich Pharma. Es una sustancia cristalina blanca, soluble en agua hasta el 2%. Está compuesta por dos moléculas de taurinamida y tres moléculas de formaldehído formando una estructura de dos anillos unidos por puente mediante un grupo metileno.

20

La taurolidina tiene principalmente un efecto antibiótico y antiendotoxina. Actúa mediante una reacción química, por lo que no se ha observado aún resistencia en los microorganismos. Este efecto de la taurolidina está mediado por sus metabolitos activos, que son donadores de grupos metilol activos: metilol-taurultam y metilol-taurinimida. Los grupos metilol activos se inactivan mediante reacción con la pared celular de bacterias y con los grupos amino primarios de endotoxinas.

25

En el pasado se notificaron efectos adicionales de la taurolidina: inhibición del TNF e IL-1beta en células mononucleares (Bedrosian 1991), inhibición de la toxicidad del factor de necrosis tumoral e inhibición del crecimiento de células tumorales peritoneales en cirugía laparoscópica (Jacobi 1997).

30

Las disoluciones de la taurolidina se han usado como disoluciones de instilación o lavado de la cavidad abdominal en casos de peritonitis. En instilaciones postoperatorias, los pacientes conscientes han informado de un efecto secundario de irritación de los nervios del peritoneo, y a veces fuertes sensaciones de ardor que requieren la administración intravenosa de analgésicos o de anestesia.

35

Monson *et al.*, dan a conocer un efecto inhibitorio directo selectivo de taurolidina y/o taurultam en determinados tumores del cuerpo (Monson JRT, Ramsey PS, Donohue JH. Preliminary evidence that taurolidine is neoplastic as well as anti-endotoxin and anti-microbial. Abstract. Br J. Surg 77(6) 1990, A711) sobre células de melanoma B16 y células de sarcoma Meth A en un modelo *in vivo* de ratones y sobre células tumorales fibroblásticas, células de carcinoma (de colon) LS174T y células (leucémicas) Jurkat *in vitro* (patente internacional PCT n.º PCT/EP91/01269, publicación internacional número WO 92/00743 PCT "Use of Taurolidine and/or Taurultam for the treatment of tumors"). Sin embargo, los tumores primarios del cerebro y de la médula del sistema nervioso central (SNC) son muy diferentes de los del cuerpo. Las células nerviosas difieren significativamente de las células de otros órganos, y tienen una construcción mucho más compleja. Las células nerviosas se caracterizan por un gran número de ramificaciones que sirven para transmitir impulsos y sensaciones, incluyendo dendritas para la recepción de impulsos y neuritas o axones para la emisión de impulsos. La neuroglía son células gliales que están presentes en mayor número que las neuronas y dan estabilidad a las células nerviosas. Las células gliales son responsables del metabolismo y protección de células nerviosas sensoriales. Las células de las que surgen los tumores del SNC tienen un metabolismo diferente en comparación con otras células tumorales. Las metástasis de tumores del SNC fuera del sistema nervioso son muy raras. El tratamiento quirúrgico eficaz es a menudo imposible puesto que los tumores se localizan en zonas funcionalmente importantes, o están diseminados de forma difusa.

40

45

50

Los tumores primarios del cerebro y de la médula espinal surgen de diferentes tipos celulares del SNC. Estos tipos celulares son neuronas, que son responsables de la función neuronal, y las células gliales, que tienen funciones de soporte y nutricionales. Según los diferentes subtipos de células gliales y neuronales, hay diferentes tipos de tumores del SNC. Los tumores cerebrales más comunes surgen de las células gliales. El mismo término "glioma" abarca diversos subtipos (astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, etc.).

55

Los gliomas son los tumores cerebrales primarios más comunes. La incidencia de gliomas es de aproximadamente 5/100.000 personas cada año. Más del 50% son glioblastomas, la forma más maligna, que es responsable de más del 2,5% de la mortalidad asociada a tumores total. Más del 95% de los pacientes mueren en los 2 años atrás el diagnóstico, a pesar de la terapia agresiva que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia.

60

Los tumores cerebrales tienen algunas características especiales en comparación con los tumores "periféricos". Actúan como lesiones que ocupan espacio, debido al hueso craneal. Esta situación provoca herniación y muerte cuando el tumor se hace más grande de lo que puede alojarse. Además, los tumores cerebrales primarios a menudo metastatizan por medio del líquido cefalorraquídeo dentro de todo el sistema nervioso central. Las células tumorales del cerebro tienen una cohesión más baja dentro de la formación celular en comparación con las células tumorales "periféricas" (Jänisch W.: Pathologie den Geschwülste des Zentralnervensystem In: Klinische Neuropathologie, J. Cervós-Navarro y R. Ferszt (editores) Thieme, Stuttgart, Nueva York, 1989). Además, el metabolismo de los tumores

65

cerebrales está influenciado por la barrera hematoencefálica.

5 Ambos tipos de tumores, glial y neuronal, pueden malignizarse. Los gliomas malignos son más frecuentes en comparación con los gliomas benignos (el 85% frente al 15%). En los Estados Unidos hay aproximadamente 20.000 nuevos casos de glioma y meduloblastoma cada año. El glioblastoma es más común (aproximadamente el 65% entre los astrocitomas).

10 Las opciones terapéuticas de tumores primarios del SNC incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. La resección completa a menudo es imposible debido a los límites del tumor escasamente definidos y su ubicación dentro de la zona cerebral. Casi todos los gliomas malignos reaparecen en meses, el 90% en el lugar original. Volver a operar un glioma recurrente normalmente alarga la supervivencia aproximadamente 36 semanas (10 semanas con una buena calidad de vida). No hay ningún estudio bien diseñado sobre los efectos beneficiosos de la radioterapia después de la cirugía del glioma. En pacientes mayores de 65 años, la media de supervivencia después de la biopsia del tumor más la radiación es de aproximadamente 17 semanas, y después de la eliminación del tumor más la radiación de aproximadamente 30 semanas (el pico de incidencia del glioblastoma está en una edad de aproximadamente 60 años). Sin embargo, la eliminación completa del tumor más la radioterapia se considera el patrón de referencia en la terapia del glioma.

20 La quimioterapia usando agentes alquilantes tiene una tasa de respuesta positiva de aproximadamente el 30%. Una respuesta positiva generalmente alarga la supervivencia en 6-8 semanas. Sin embargo, sólo aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con quimioterapia usando agentes alquilantes son capaces de mantener actividades habituales.

25 A pesar del progreso en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico de los pacientes con tumores primarios malignos del SNC sigue siendo pobre. La supervivencia media de los pacientes con glioblastoma después de una terapia opcional que incluye la extirpación completa y radiación, es de menos de aproximadamente 10 meses (aproximadamente 1,6 años en astrocitomas de grado III). La tasa de supervivencia de 1 año de los pacientes con glioblastoma es de aproximadamente el 35%, la tasa de supervivencia de 2 años es de aproximadamente el 8%.

30 Algunos tumores primarios malignos del sistema nervioso central no pueden tratarse quirúrgicamente por su ubicación o extensión difusa (gliomatosis, gliomas difusos del tronco encefálico). Generalmente, la quimioterapia no está recomendada, puesto que la tasa de respuesta a agentes alquilantes (BCNU, CCNU, procarbina) es de aproximadamente el 10% de los pacientes (datos de Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery: Tercera edición 1994, Greenberg Graphics Inc., Lakeland, FL, Estados Unidos). Hasta ahora, no se ha podido ofrecer a esos pacientes ninguna terapia excepto radiación paliativa. Por tanto, la terapia de tumores primarios malignos del sistema nervioso central ha sido muy insatisfactoria.

40 Aún existe una necesidad en la técnica de nuevos métodos y composiciones para el tratamiento de tumores del sistema nervioso central.

SUMARIO DE LA INVENCION

45 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende taurolidina, taurultam, taurultam-glucosa y mezclas de cualquiera de los anteriores junto con 5-fluorouracilo. A pesar de la irritación de los nervios del peritoneo y de las fuertes sensaciones de ardor que han sido efectos secundarios de instilaciones tras operación de peritonitis de taurolidina, sorprendentemente se ha encontrado que las células del SNC, incluyendo las células troncales particularmente sensibles de células meníngeas embrionarias, no se ven afectadas después de la administración de disoluciones de taurolidina/taurultam.

50 Fue sorprendente demostrar un efecto antineoplásico directo de taurolidina y/o taurultam sobre líneas celulares tumorales neurales y gliales. Este efecto fue muy inesperado debido al comportamiento tan diferente de las células tumorales del cerebro en comparación con otras células tumorales, particularmente con respecto a sus respuestas frente a agentes quimioterapéuticos. Además, se pensó que el efecto antineoplásico de la taurolidina y/o el taurultam solamente estaba asociado con la influencia sobre las moléculas de adhesión celular, lo que explica la prevención del crecimiento tumoral metastásico después de la cirugía tumoral abdominal endoscópica. Fue muy inesperado un efecto antineoplásico directo sobre las células tumorales del cerebro.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

60 La taurolidina y el taurultam, su metabolito intermedio y activo, son agentes de transferencia de metilol. Actúan transfiriendo grupos metilol al sitio de acción. Ambas sustancias tienen baja toxicidad y no son citotóxicas para las células normales.

65 La composición de la invención puede comprender además un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptado. Puede estar en una forma para la administración mediante inyección o infusión, por ejemplo una disolución isotónica que comprende glucosa, o en una forma de matriz adaptada para la aplicación a una cavidad

tumoral.

5 La composición también puede estar en la forma de un kit de dos partes, comprendiendo una parte dicha taurolidina, taurultam, taurultam-glucosa o mezcla de los mismos y comprendiendo la otra parte dicho 5-fluorouracilo, junto con instrucciones para la terapia de combinación.

10 Los términos taurolidina y/o taurultam tal como se usan en el presente documento pretenden referirse a los compuestos taurolidina, taurultam, taurultam-glucosa (tal como se describen a continuación), y mezclas de los mismos.

15 El término "tratamiento" como se usa en el presente documento pretende referirse al tratamiento, la profilaxis y/o la supresión de tumores del SNC. La presente invención puede aplicarse al tratamiento de tumores del SNC, que pueden incluir:

15 Glioblastoma multiforme (GBM)

Gliomas de alto grado

20 Oligodendroglioma anaplásico

Gliomas de bajo grado

Gliomas malignos recurrentes

25 Astrocitoma anaplásico

Melanoma metastásico avanzado

30 Tumores cerebrales primarios recurrentes de alto grado

Linfoma primario del sistema nervioso central

Diseminación leptomeníngea de glioma maligno (gliomatosis meníngea)

35 El tratamiento tiene lugar principalmente en relación con una intervención quirúrgica, tal como la eliminación quirúrgica de un tumor del SNC, así como la aplicación local postoperatoria de la disolución de taurolidina y/o taurultam mientras se usa, por ejemplo, un método de microdiálisis o un método de irrigación. Puesto que taurolidina y/o taurultam pasan la barrera hematoencefálica, también puede ser apropiado administrar disoluciones de taurolidina al 2% o disoluciones de taurultam al 3% por vía intravenosa a través de un catéter central. En este caso, además de la acción antineoplásica, la prevención de infección también es una gran ventaja para el paciente. A este respecto, una dosificación apropiada puede ser de 15-20 g de taurolidina como disolución al 2% a través de un catéter central diariamente durante 7-8 días, o alternativamente, como disolución de taurultam al 3%, de 20-30 g de taurultam diariamente durante 7-8 días en adultos. Esto pretende conservar o mejorar la función neurológica y la calidad de vida relacionada con la salud. Para aplicación local en relación con operaciones de cerebro, se prefieren disoluciones a base de glucosa, con o sin electrolitos, y que contengan adicionalmente taurolidina, taurultam o taurultam-glucosa al 0,2-1%.

50 Las disoluciones básicas de tratamiento preferiblemente se basan en disolución cerebroespinal, contienen glucosa y electrolitos, son en la medida de lo posible sustancialmente isotónicas y tienen un valor de pH ligeramente alcalino de aproximadamente 7,3-7,35. En una disolución básica pueden incluirse los siguientes componentes:

- Bicarbonato

55 - Sodio

- Potasio

- Calcio

60 - Magnesio

- Lactato

- Cloruro

65 - Glucosa

A la disolución básica se le añaden taurolidina, taurultam o taurultam-glucosa.

Disolución básica a modo de ejemplo

- 5 Una disolución básica puede estar compuesta, por ejemplo, por componentes del líquido cefalorraquídeo (LCR) tal como se muestra en la siguiente tabla.

CONSTITUYENTE	UNIDADES	LCR	PLASMA	razón LCR:plasma
osmolaridad	mOsm/l	295	295	1,0
contenido en H ₂ O		99%	93%	
sodio	mEq/l	138	138	1,0
potasio	mEq/l	2,8	4,5	0,6
cloruro	mEq/l	119	102	1,2
calcio	mEq/l	2,1	4,8	0,4
pCO ₂	mm Hg	47	41	1,1
pH		7,33	7,41	
pO ₂	mm Hg	43	104	0,4
glucosa	mg/dl	60	90	0,67
lactato	mEq/l	1,6	1,0	1,6

Agente de tratamiento con amino-azúcar/taurultam-glucosa a modo de ejemplo

- 10 Se pesaron 13,6 g de taurultam y 18 g de glucosa anhidra en una botella de suero de 250 ml, y se añadieron 200 ml de agua destilada. Se calentó la disolución obtenida hasta 100°C durante 30 minutos. Se evaporó la disolución transparente a vacío hasta sequedad. Se absorbió el residuo en alcohol al 96% y se colocó en un matraz Erlenmeyer durante la noche para la formación de cristales.

15 La amino-azúcar/taurultam-glucosa cristalizó y se filtraron los cristales por succión con un rendimiento bruto de 5,3 g.

- 20 A partir del alcohol mezclado con unas pocas gotas de agua, se recrystalizaron cristales blancos:

Punto de fusión 168°-170°C

Calculado: C = 36,23 H = 6,03 N = 9,39 S = 10,74%

Encontrado: C = 36,26 H = 6,10 N = 9,09 S = 10,90%

- 25 El espectro de IR se correspondía con el de RMN en DMSO-d₆ a 200 MHz. El acoplamiento de NH de sulfonamida a su CH₂ adyacente, acoplamiento de OH a CH₂ y acoplamientos de tres OH a CH indicaron una pérdida interna de agua y que la cadena se había ciclado para formar un azúcar.

Disoluciones para su uso en los métodos de irrigación y/o microdiálisis

Disolución 1

1000 ml contienen:

Glucosa monohidratada para fines de inyección	27,500 g
Sodio	3,382 g
Potasio	0,157 g
Ca ⁺⁺	0,009 g
Cl ⁻	5,520 g
Taurultam	0,5%

- 30 La disolución es ligeramente hipertónica.

La glucosa puede sustituirse por 25 g de levulosa (fructosa).

Por tanto, la disolución es independiente de insulina.

<u>Disolución 2</u>	1000 ml contienen:
Sodio	3,151 g
Potasio	0,156 g
Ca ⁺⁺	0,066 g
Mg ⁺⁺	0,033 g
Cl ⁻	3,900 g
Acetato	2,173
Taurultam-glucosa	0,5%

El valor de pH se ajusta a pH 7,3.

- 5 Se filtran las disoluciones 1 y 2 de una manera apropiadamente estéril con un filtro estéril de 0,1 micrómetros y se depositan asépticamente en botellas de infusión estériles.

<u>Disolución 3</u>	1000 ml contienen:
Glucosa monohidratada para fines de inyección	18,330 g
Lactato de sodio	2,460 g
Cloruro de sodio	2,800 g
Cloruro de potasio	0,187 g
Cloruro de calcio 2 H ₂ O	0,147 g
Cloruro de magnesio 6 H ₂ O	0,152 g
Taurolidina	1%

- 10 El pH se ajusta a 7,3. Se filtra la disolución de manera estéril y se deposita asépticamente en botellas de infusión de 100 ml.

<u>Disolución 4</u>	1000 ml contienen:
Cloruro de sodio	4,000 g
Cloruro de potasio	0,050 g
Cloruro de calcio 2 H ₂ O	0,066 g
Hidrogenocarbonato de sodio	0,050 g
Taurultam	1%

- 15 La disolución se ajusta a pH 7,5 antes de su esterilización y posteriormente se filtra de manera estéril, se deposita en botellas de infusión de 250 ml y se esteriliza con vapor de agua durante 15 minutos a 121°C.

Modalidades de tratamiento a modo de ejemplo

- 20 La taurolidina y/o el taurultam pueden administrarse mediante inyección o infusión, o mediante aplicación local. Tal como se describió anteriormente, pueden usarse una disolución isotónica de glucosa y/o una disolución de líquido ceforraquídeo artificial que contienen taurolidina y/o taurultam, o un bioequivalente sustancial de los mismos. La administración local puede realizarse por medio de (a) microdiálisis usando un tubo de sonda y (b) irrigación directa y/o implantación de un catéter e irrigación única o repetida. Puede utilizarse un método de microdiálisis en tumores no extirpados o en recurrencias, así como en tumores inoperables, por ejemplo, gliomas difusos del tronco encefálico.
- 25 Puede utilizarse un método de irrigación/catéter después de la extirpación completa o incompleta del tumor.

a) Método de microdiálisis

- 30 Una disolución isotónica tal como se describió anteriormente, se almacena a la temperatura corporal en un depósito. Una pequeña bomba (subcutánea o extracorpórea) fuerza la disolución de taurolidina y/o taurultam a través de una microsonda tubular hasta el tumor y/o sus alrededores. La microsonda puede estar formada de material plástico con

una luz pequeña. La punta de la sonda puede tener una membrana semipermeable para que pueda tener lugar un intercambio de fluido osmótico. De esta forma, la taurolidina y/o el taurultam pueden difundir dentro del tumor y sus alrededores. Los diferentes tipos de sondas pueden incluir una sonda con una punta pequeña que termina directamente dentro del tumor. En tumores grandes, puede proporcionarse una membrana grande en el extremo de la sonda para que quede dentro de la cavidad tumoral o en la superficie del tumor. En algunos casos con tumores grandes, puede ser necesario implantar más de una sonda.

b) Método de irrigación/catéter

Tras la eliminación de un tumor, o con tumores quísticos, puede realizarse una irrigación directa única o repetida de la cavidad o área tumoral. Además, puede implantarse un catéter en la cavidad tumoral para la administración local repetida de taurolidina y/o taurultam.

c) Método angiográfico

Puede proporcionarse otro método de aplicación regional de taurolidina y/o taurultam para tumores con riego sanguíneo por una o algunas arterias de alimentación dominantes. La taurolidina y/o el taurultam pueden administrarse mediante un catéter angiográfico, que puede introducirse de manera supraselectiva en las arterias de alimentación. Después, pueden administrarse la taurolidina y/o el taurultam una vez o repetidamente.

d) Método de implantación

Tras la eliminación completa o incompleta del tumor, puede realizarse una implantación directa única o repetida de una matriz que contiene taurolidina y/o taurultam dentro de la cavidad tumoral.

Resultados

Se ha encontrado que taurolidina y/o taurultam inhiben directamente el crecimiento de líneas celulares tumorales del SNC, incluyendo líneas celulares tumorales neuronales (HT22) así como gliales (C6). Además, se ha demostrado que esta acción es selectiva ya que el crecimiento de las líneas celulares primarias del sistema nervioso central de feto de rata necesitaba concentraciones significativamente más altas y un tiempo de contacto significativamente más largo para su inhibición, en comparación con células tumorales (teniendo en cuenta una sensibilidad general muy alta de líneas celulares primarias del sistema nervioso central de feto de rata). El efecto fue dependiente de la concentración. Se demostraron los efectos antineoplásicos de las concentraciones de 0,1 a 4 mg/ml de taurolidina y/o taurultam en disoluciones de PVP y glucosa. La inhibición de las células tumorales comenzó a los 10 minutos. Después de aproximadamente 1 a 2 horas, se inhibió el 90% de las células tumorales.

Sumario

Los agentes inhibidores de tumores taurolidina y/o taurultam pueden administrarse mediante inyección o infusión. Pueden administrarse agentes según la presente invención localmente usando microdiálisis utilizando sondas, así como regionalmente usando catéteres angiográficos superselectivos con administración continua o secuencial de un agente según la presente invención.

Las sondas para realizar un método de microdiálisis según la invención pueden colocarse usando neuronavegación, orientación por IRM y/u orientación por ultrasonido. Puede tomarse una biopsia diagnóstica del tumor para hacer un diagnóstico histológico durante el mismo procedimiento quirúrgico en el que se utiliza el tratamiento que usa un método de microdiálisis según la invención. Alternativamente, durante un método de microdiálisis según la presente invención, puede obtenerse fluido del tumor o sus alrededores para mantener un nivel de fluido deseado en el área del tumor.

Un agente según la presente invención puede administrarse mediante un catéter implantado permanente o temporalmente para la irrigación local continua o repetida de un tumor o sus alrededores. El agente de tratamiento puede administrarse localmente mediante irrigación de los alrededores de un tumor extirpado total o parcialmente.

En realizaciones preferidas, la taurolidina y/o el taurultam se administra por vía intravenosa en un intervalo de dosificación de 50-500 mg/kg al día, secuencialmente o mediante administración continua.

Por separado o simultáneamente a la administración de taurolidina y/o taurultam, se administra al paciente 5-fluorouracilo. Adicionalmente, si se desea, pueden administrarse otros agentes para el tratamiento de tumores, tales como interleucina-1, interleucina-2, interferón u otros agentes inmunomoduladores.

Las ventajas de la terapia de combinación incluyen:

1) Pueden producirse efectos sinérgicos a partir del empleo de una terapia de combinación con respecto al logro de control del tumor y mejora de la supervivencia.

2) La reducción de la dosificación en la administración de medicamentos antineoplásicos conducirá a mejorar los efectos secundarios considerables, tales como la pérdida de cabello, náuseas, vómitos, diarrea, etc.

5 3) La terapia de combinación permite diferentes vías de aplicación de los medicamentos, por ejemplo, administración local de taurolidina y/o taurultam, quimioterapia general sistémica, etc.

La taurolidina y/o el taurultam pueden administrarse mediante aplicación por vía intraperitoneal en combinación con quimioterapia general intratecal o intravenosa local.

10 Esta administración combinada facilita la prevención del desarrollo de metástasis y la diseminación de las mismas en el fluido y en el cerebro durante laparotomía o cirugía tumoral laparoscópica.

15 **Ejemplo 1**

Se ha encontrado que la taurolidina y el taurultam inhiben directamente el crecimiento de líneas celulares tumorales neuronales (HT22, ratón), gliales (C6, rata) y neuronales y gliales mixtas (U373, ser humano). Sin embargo, en el caso de la última línea celular aún no se han completado los experimentos. Además, se demostró que esta acción es selectiva porque el crecimiento de las células normales del sistema nervioso central no se inhibía de forma significativa. El efecto era dependiente de la concentración. Se demostraron los efectos antineoplásicos de concentraciones de 0,1 a 4 mg/ml de taurolidina y/o taurultam. La inhibición selectiva de las células tumorales comenzaba a los 30 minutos. Después de 1 a 3 horas se inhibía aproximadamente el 90% de las células tumorales. Para el cultivo celular, se usaron células en medio RPMI 1640 y se sembraron en matraces Falcon. Tras la incubación con 0,1-4 mg/ml de taurolidina y/o taurultam, se registraron los cambios citológicos después de 10, 30, 20 60, 120, 180, 300 minutos, y después de 24 y 48 horas.

Comenzando después de 30 minutos, se observaron cambios citológicos, que incluían: (a) desarrollo de vacuolas y (b) condensación de núcleos, disminución del citoplasma y muerte celular.

30 Los cambios ultraestructurales incluyen: hinchamiento de mitocondrias, hinchamiento de núcleos, hinchamiento de citoplasma y rotura de la membrana celular. Los primeros cambios se produjeron después de 10 minutos, aumentando con el tiempo y con la concentración.

Los resultados de ADN-FACS apoyan las observaciones citológicas y ultraestructurales.

35 Se investigó el efecto de taurolidina/taurultam sobre células primarias del SNC usando las células de cerebro de fetos de rata en un cultivo celular. No se encontraron efectos citológicos significativos después de 48 horas.

40 Para el tratamiento de pacientes con glioma, pueden administrarse taurolidina y/o taurultam mediante inyección o infusión, o mediante aplicación local. La administración local puede realizarse por medio de (a) microdiálisis usando sondas tubulares y (b) irrigación y/o implantación directa de un catéter temporal o permanente, e irrigación única o repetida.

45 Puede utilizarse el método de microdiálisis en tumores no extirpados o recurrentes, así como en tumores inoperables, por ejemplo, gliomas difusos del tronco encefálico. El método de irrigación/catéter puede utilizarse después de la extirpación completa o incompleta del tumor.

50 **Ejemplo 2**

TERAPIA COMBINADA CON TAUROLIDINA Y ADICIONALMENTE 5-FLUOROURACILO EN PACIENTES CON GLIOBLASTOMA, GLIOSARCOMA, GLIOMA ANAPLÁSICO Y ASTROCITOMA

La combinación de taurolidina/taurultam con 5-fluorouracilo para el tratamiento de tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma y gliosarcoma, ofrece varias ventajas.

55 Puede evitarse o reducirse, en muchos casos, la radioterapia con sus fuertes efectos secundarios.

La tasa de recurrencia de diseminación de tumores en tumores cerebrales primarios en glioblastoma multiforme y en astrocitoma también puede reducirse mediante una terapia combinada.

60 Es preferible dirigir la quimioterapia combinada al tumor de maneras diferentes, por ejemplo, localmente al tumor cerebral por medio de irrigación directa de taurolidina y/o taurultam, o mediante implantación de un catéter permanente, o por medio de microdiálisis usando tubos de sonda, y mediante quimioterapia establecida por vía intravenosa o por vía oral.

65 Por tanto puede administrarse fluorouracilo (5-FU) 40 mg/m² como bolo local o en forma de microesferas como

quimioterapia intracraneal, (IT).

5 Alternativamente, tras la resección quirúrgica del glioblastoma, puede proporcionarse un suministro localizado y sostenido de 5-fluorouracilo en combinación con taurolidina y/o taurultam a través de un catéter central como infusión de goteo durante varios días.

10 En casos de cirugía laparoscópica de urgencia de tumores, colecistectomía laparoscópica, colecistitis, cirugía colorrectal laparoscópica, etc., en pacientes con tumor, así como en laparotomía general, es posible la administración intraperitoneal de taurolidina al 2% como lavado o instilación en combinación con quimioterapia habitual por vía intravenosa para combatir tumores y para la prevención de metástasis y diseminación en el cerebro.

15 En la diseminación leptomeníngea del glioma maligno (gliomatosis meníngea) asociada con una baja supervivencia, puede ser útil fluorouracilo intratecal (IT) usado en combinación con administración local o sistémica de disoluciones de taurolidina y/o taurultam para lograr el control del tumor y mejorar la supervivencia.

Dosificación

20 La disolución para administrar a un paciente debe contener una dosificación eficaz de taurolidina y/o taurultam y/o taurultam-glucosa en los cultivos tisulares de células tumorales de glioblastoma multiforme: sólo 0,1-4 mg/ml de taurolidina inhiben o destruyen las células tumorales en cultivo tisular.

Hasta ahora, se ha demostrado que taurultam es al menos dos veces más eficaz que taurolidina; cuya la explicación puede encontrarse en el equilibrio de la taurolidina en disolución acuosa entre metilol-taurultam y taurultam.

25 Por otro lado, taurultam-glucosa tiene que dosificarse aproximadamente al doble que el taurultam, ya que el peso molecular de taurultam aumenta desde 136 hasta 298.

30 Cuando se administra a pacientes utilizando el método de irrigación/catéter descrito anteriormente, debe utilizarse una concentración de al menos 4 mg/ml de taurolidina, taurultam o taurultam-glucosa, respectivamente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende taurolidina, taurultam, taurultam-glucosa o una mezcla de cualquiera de los anteriores, junto con 5-fluorouracilo.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptado.
- 10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que está en una forma para la administración por inyección o infusión.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en forma de una disolución isotónica que comprende glucosa.
- 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que está en una forma de matriz adaptada para la aplicación a una cavidad tumoral.
- 20 6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que está en la forma de un kit de dos partes, comprendiendo una parte dicha taurolidina, taurultam, taurultam-glucosa o mezcla de los mismos y comprendiendo la otra parte dicho 5-fluorouracilo, junto con instrucciones para la terapia de combinación.