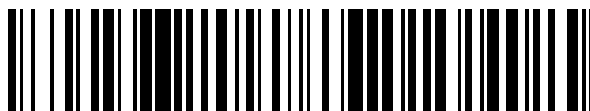


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 339**

51 Int. Cl.:

A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2013 PCT/FR2013/051616**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14006349**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2013 E 13745452 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2866838**

54 Título: **Emulsión antitumoral a base de Lipiodol para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

06.07.2012 FR 1256556

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

07.04.2017

73 Titular/es:

**GUERBET (100.0%)
15 rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR**

72 Inventor/es:

**GUIU, BORIS;
BOULIN, MATHIEU y
CERCUEIL, JEAN-PIERRE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Marta

ES 2 608 339 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

Emulsión antitumoral a base de Lipiodol para el tratamiento del cáncer

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende Lipiodol y una molécula que tiene una actividad antitumoral y adicionalmente un hidroxietil almidón. La presente invención se refiere igualmente al uso de las composiciones de acuerdo con la invención para el tratamiento del cáncer.

10

Técnica anterior

Las técnicas de quimioembolización se emplean normalmente en el campo del tratamiento del cáncer y, más en particular, en el tratamiento del cáncer de hígado.

15

Esta técnica consiste en restringir la circulación sanguínea al nivel de los tumores a fin de provocar la necrosis de los mismos. En el contexto del tratamiento del tumor hepático, este procedimiento consiste en acceder a la arteria hepática y, más en particular, a la rama de la arteria hepática que alimenta el tumor e inyectar en ella un agente de quimioembolización que acabará obstruyendo los vasos que alimentan al tumor.

20

El Lipiodol es uno de los agentes de quimioembolización usados habitualmente. Este agente está constituido por ésteres etílicos de ácidos grasos yodados del aceite de adormidera. Contiene de un 43 a un 53 % de yodo. Se prepara mediante saponificación del aceite de adormidera lo que libera los ácidos grasos en forma de jabones que, posteriormente, se yodan con cloruro de yodo y, finalmente, se esterifican con etanol.

25

El aceite de adormidera se extrae de las semillas de la adormidera (*Papaver somniferum*). Los principales ácidos grasos comprendidos en este aceite son el ácido linoleico y el ácido linolénico.

30

El Lipiodol se usa también como agente de contraste en el contexto de las investigaciones radiológicas.

El Lipiodol se usa a veces en combinación con una molécula que tiene una actividad antitumoral. Tradicionalmente, la molécula que tiene una actividad antitumoral (por ejemplo, la doxorubicina) se emulsiona con el Lipiodol.

35

Sin embargo, estas emulsiones son poco estables *in vitro* e *in vivo* y no permiten obtener efectos terapéuticos óptimos.

Descripción de la invención

40

La presente invención se refiere particularmente a composiciones farmacéuticas que contienen Lipiodol y un agente que tiene una actividad antitumoral cuya estabilidad es superior a la de las composiciones del estado de la técnica.

Por tanto, la presente invención se refiere particularmente a una composición farmacéutica que comprende Lipiodol, una molécula que tiene una actividad antitumoral y un hidroxietil almidón.

45

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende Lipiodol e Idarrubicina.

En efecto, se constata que la mezcla Idarrubicina/Lipiodol permite obtener una emulsión estable en comparación con las otras emulsiones Lipiodol/molécula con una actividad antitumoral. Asimismo, esta composición particular presenta una farmacocinética particularmente ventajosa.

50

En el contexto de la presente invención, el término "Lipiodol" pretende designar todos los ésteres etílicos de los ácidos grasos yodados del aceite de adormidera con un contenido de yodo comprendido entre un 33 % y un 53 % (en gramos de yodo por 100 ml de producto final).

55

De acuerdo con una realización preferente, el término "Lipiodol" pretende designar los productos comercializados con el nombre de Lipiodol Ultra-Fluide® (Laboratoire Guerbet, Francia) y con el nombre Ethiodol® por la empresa Savage (Melville, NY).

60

De acuerdo con una realización preferente, dicha composición farmacéutica se caracteriza por que dicha molécula que tiene una actividad antitumoral se selecciona entre el grupo que comprende antimetabolitos, agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas, antibióticos antitumorales y venenos del huso mitótico.

De acuerdo con una realización aún más preferente, dicha molécula antitumoral es un agente intercalante, inhibidor de topoisomerasas.

65

De acuerdo con una realización totalmente preferente, dicho agente intercalante, inhibidor de topoisomerasas es una antraciclina y, aún más preferentemente, la Idarrubicina.

5 Los solicitantes han podido demostrar de un modo sorprendente que la Idarrubicina era particularmente eficaz en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención. En efecto, se ha demostrado que este fármaco es el más eficaz de entre los agentes anticancerosos *in vitro* sobre líneas celulares de CHC: HepG2, SNU-398 y SNU-449.

10 El experto en la materia conoce el hidroxietil almidón que se usa normalmente como soluto de reposición volémica sustituto del plasma.

De acuerdo con una realización preferente, dicho hidroxietil almidón tiene un peso molecular comprendido entre 100 000 y 250 000 daltons y, aún más preferentemente, entre 120 000 y 140 000 daltons.

15 De acuerdo con otra realización preferente, dicho hidroxietil almidón tiene una tasa de sustitución molar comprendida entre 0,30 y 0,70 y, aún más preferentemente, entre 0,35 y 0,45.

20 De acuerdo con una realización totalmente preferente, dicha composición farmacéutica comprende únicamente Lipiodol, una molécula que tiene una actividad antitumoral, un hidroxietil almidón y un disolvente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una realización totalmente preferente, dicha composición farmacéutica comprende únicamente Lipiodol, Idarrubicina y un disolvente farmacéuticamente aceptable.

25 Entre los disolventes farmacéuticamente aceptables (en el sentido de la Farmacopea Europea), son particularmente preferidos el agua para preparaciones inyectables y el suero fisiológico.

30 De acuerdo con una realización preferente, la cantidad de dicha molécula que tiene una actividad antitumoral está comprendida entre un 0,002 % y un 0,4 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación [1 % m/v = 1000 mg/100 ml]). De acuerdo con una realización aún más preferente, la cantidad de dicha molécula que tiene una actividad antitumoral está comprendida entre un 0,004 % y un 0,2 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación). De acuerdo con una realización totalmente preferente, la cantidad de dicha molécula que tiene una actividad antitumoral está comprendida entre un 0,03 % y un 0,07 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación).

35 De acuerdo con una realización preferente, la cantidad de hidroxietil almidón está comprendida entre un 0,19 % y un 4,5 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación [1 % m/v = 1000 mg/100 ml]). De acuerdo con una realización aún más preferente, la cantidad de hidroxietil almidón está comprendida entre un 0,38 % y un 2,25 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación). De acuerdo con una realización totalmente preferente, la cantidad de hidroxietil almidón está comprendida entre un 0,5 % y un 1,5 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación).

45 De acuerdo con una realización preferente, la cantidad de Lipiodol está comprendida entre un 40 % y un 80 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación [1 % m/v = 1000 mg/100 ml]). De acuerdo con una realización aún más preferente, la cantidad de Lipiodol está comprendida entre un 50 % y un 70 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación). De acuerdo con una realización totalmente preferente, la cantidad de Lipiodol está comprendida entre un 62 % y un 68 % masa/volumen (con respecto al volumen total de la preparación).

50 De acuerdo con una realización totalmente preferente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende entre un 0,004 % y un 0,2 % en masa de Idarrubicina, entre un 0,38 % y un 2,25 % en masa de hidroxietil almidón, entre un 50 % y un 70 % en masa de Lipiodol y una cantidad de agua para preparaciones inyectables (incluso suero fisiológico) c.s.p. 100 %.

55 La presente invención se refiere también al uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento del cáncer.

60 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento del cáncer primario de hígado.

65 La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la invención que comprende una etapa que consiste en poner en contacto Lipiodol, una molécula que tiene una actividad antitumoral y un hidroxietil almidón.

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la invención que comprende una etapa que consiste en poner en contacto Lipiodol e Idarrubicina.

Descripción de las realizaciones

5 Ejemplo 1:
La molécula que tiene una actividad antitumoral (Idarrubicina, Zavedos®, Pfizer) se prepara para la obtención de una solución de 5 ml (2 mg/ml añadiendo simplemente agua para preparaciones inyectables al polvo de Idarrubicina), la cual se introduce en una jeringa de 30 ml.

10 A esta jeringa se añaden 3 ml de hidroxietil almidón 130 000 (0,06 g/ml Voluven®, Fresenius Kabi), para un total de 8 ml.

15 Se aspiran 10 ml de Lipiodol (Lipiodol Ultra Fluide®, Guerbet) en otra jeringa de 20 ml.

20 Después la mezcla se efectúa haciendo pasar el contenido de la jeringa que contiene Idarrubicina + Voluven rápidamente a la jeringa de Lipiodol usando una válvula de 3 vías, a fin de obtener una emulsión de tipo "agua en aceite" (la quimioterapia representa la parte acuosa, el Lipiodol representa la parte oleosa). A continuación se efectúa una quincena de pases sucesivos de una jeringa a la otra siempre a través de la válvula de 3 vías.

El producto está listo entonces para ser inyectado por vía intraarterial hepática para el tratamiento del cáncer primario de hígado.

25 Los resultados experimentales obtenidos muestran una mejor estabilidad de la emulsión usando esta dosis de hidroxietil almidón, es decir, que la emulsión permanece estable en el tiempo y no se separan sus fases o lo hacen en muy pequeño grado.

30 Asimismo, se puede obtener también con este tipo de emulsión un aumento de la fluidez, lo que representa una ventaja para el paso por los microcatéteres.

35 La inyección intraarterial de esta emulsión da menos desaturación en los pacientes, lo que prueba un menor paso pulmonar del producto. Por último, los escáneres realizados tras el tratamiento muestran una mejor impregnación lipiodolada del hígado y de los nódulos tumorales.

Ejemplo 2:

40 La composición se ha preparado mezclando un volumen igual de Lipiodol y una solución de 1 mg/ml de Idarrubicina. Dicha mezcla se ha efectuado siguiendo el protocolo indicado anteriormente. La estabilidad de la composición obtenida se mide tras la incubación a 37 °C durante 30 min. En este estadio, se observa que el 95 % de la composición sigue estando en forma de emulsión. Las micelas de Idarrubicina/Lipiodol tienen un tamaño comprendido entre 20 y 100 µm.

45 Estos resultados se comparan con los obtenidos por Favoulet et al. (*Anticancer Drugs*. 2001 Nov; 12(10):801-6), demostrando que las fases de las emulsiones Lipiodol/doxorubicina se separan totalmente 20 min después de su preparación.

50 Se han tratado tres pacientes con una emulsión de Lipiodol (10 ml) + Idarrubicina (10 mg). El paso sistémico de la Idarrubicina se ha analizado. Los resultados obtenidos son los siguientes:

- Cmax Idarrubicina = 12,5 +/- 4,8 ng/ml
- ABC Idarrubicina = 61,6 +/- 23,7 ng.h/ml

55 Estos resultados se pueden comparar con los datos publicados con la emulsión de Lipiodol/doxorubicina (Varela et al., *J Hepatol*. 2007 Mar; 46(3):474-81). Este último estudio mostraba una Cmax de 896 ng/ml, sabiendo que la dosis de doxorubicina inyectada era de 70 mg. Por tanto, se ha encontrado 10 veces menos de Idarrubicina en la sangre venosa (12,5 ng/ml) de los pacientes a los que se administró Lipiodol-Idarrubicina. Esto prueba sin duda alguna que la composición de acuerdo con la invención permite mejorar considerablemente la farmacocinética de la Idarrubicina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende Lipiodol, una molécula que tiene una actividad antitumoral y un hidroxietil almidón.
2. Composición farmacéutica que comprende Lipiodol e Idarrubicina.
- 10 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicha molécula que tiene una actividad antitumoral se selecciona entre el grupo que comprende antimetabolitos, agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas, agentes intercalantes, antibióticos antitumorales y venenos del huso mitótico.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por que dicha molécula antitumoral es un agente intercalante, inhibidor de topoisomerasas.
- 15 5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada por que dicho agente intercalante, inhibidor de topoisomerasas es una antraciclina.
6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada por que dicha antraciclina es la Idarrubicina.
- 20 7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicho hidroxietil almidón tiene un peso molecular comprendido entre 100 000 y 250 000 daltons.
- 25 8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada por que dicho hidroxietil almidón tiene un peso molecular comprendido entre 120 000 y 140 000 daltons.
9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por que dicho hidroxietil almidón tiene una tasa de sustitución molar comprendida entre 0,30 y 0,70.
- 30 10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada por que dicho hidroxietil almidón tiene una tasa de sustitución molar comprendida entre 0,35 y 0,45.
- 35 11. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que dicho Lipiodol es Lipiodol Ultra-fluide.
12. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 11, caracterizada por que la cantidad de dicha molécula que tiene una actividad antitumoral está comprendida entre un 0,004 % y un 0,2 % (masa/volumen) con respecto al volumen total de la preparación.
- 40 13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada por que la cantidad de Idarrubicina está comprendida entre un 0,004 % y un 0,2 % (masa/volumen) con respecto al volumen total de la preparación.
- 45 14. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 a 12, caracterizada por que la cantidad de hidroxietil almidón está comprendida entre un 0,38 % y un 2,25 % (masa/volumen) con respecto al volumen total de la preparación.
- 50 15. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la cantidad de Lipiodol está comprendida entre un 50 % y un 70 % (masa/volumen) con respecto al volumen total de la preparación.
- 55 16. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento del cáncer.
17. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento del cáncer primario de hígado.
- 60 18. Procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 12 o 14, caracterizado por que comprende una etapa que consiste en poner en contacto Lipiodol, una molécula que tiene una actividad antitumoral y un hidroxietil almidón.
19. Procedimiento para la preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que comprende una etapa que consiste en poner en contacto Lipiodol e Idarrubicina.