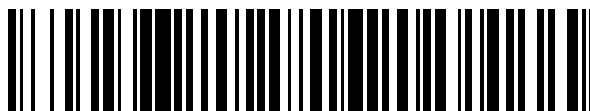


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 172**

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 10009648 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2286826**

54 Título: **Tratamiento de metástasis tumorales y de cánceres**

30 Prioridad:

27.10.2000 US 243409 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

**ED. GEISTLICH SÖHNE AG FÜR CHEMISCHE
INDUSTRIE (100.0%)
Bahnhofstrasse 40, P.O. Box 157
6110 Wolhusen, CH**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 621 172 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 metástasis tumorales y de cánceres

5 La presente invención se refiere al campo del tratamiento de metástasis de tumores y de cánceres.

La interleucina 2 (IL-2) es un agente que se ha 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 (SIRS, siglas del inglés *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) muy fuerte en los pacientes. La toxicidad de la IL-2 es tan grave que aproximadamente el 70% de los pacientes no pueden tolerar el tratamiento.

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

15 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, la metástasis tumoral en un paciente con cáncer se inhibe administrando a dicho paciente una terapia de combinación que comprende cantidades eficaces de IL-2 y un agente de transferencia de metilol seleccionado de taurolidina y/o taurultam.

25 Sorprendentemente, se ha descubierto que la taurolidina y el taurultam pueden reducir o eliminar 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 descubierto 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.

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

La taurolidina y el taurultam se han desvelado como agentes anticancerosos en los documentos WO92/00743 y EP-A- 1066830. En el documento WO 01/39763 pueden encontrarse otros compuestos anticancerosos que contienen metilol.

35 Por lo tanto, la invención proporciona el uso de (i) taurolidina y/o taurultam e (ii) interleucina 2 en la fabricación de una preparación combinada para el tratamiento simultáneo, individual o secuencial del cáncer de mama o pancreático.

40 Las cantidades de dosificación diaria eficaces de IL-2 pueden comprender unidades de dosificación farmacéutica dentro del intervalo de 1.000.000-100.000.000 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.

45 Cantidades de dosificación eficaces del agente de transferencia de metilol según la presente invención pueden comprender unidades de dosificación farmacéutica dentro del intervalo de aproximadamente de 0,1-1.000 mg/kg. Las dosificaciones preferidas pueden estar en el intervalo de aproximadamente 10-20 gramos por administración.

50 Las unidades de dosificación farmacéuticas de la terapia combinada de la presente invención, pueden administrarse 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.

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

60 Por tanto, la presente invención se refiere a una combinación de IL-2 y del agente de transferencia de metilol, en cantidades eficaces para el uso simultáneo, individual o secuencial para inhibir la metástasis tumoral en un paciente con cáncer. La invención también se refiere a combinaciones farmacéuticas que incluyen unidades de dosificación farmacéuticas que comprenden cantidades eficaces de interleucina 2 y el agente de transferencia de metilol para inhibir la metástasis tumoral en un paciente con cáncer, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden dichas combinaciones. De acuerdo con la invención, el paciente padece cáncer de mama o pancreático.

65

Los siguientes ejemplos solo son como referencia

Ejemplo 1

- 5 Un paciente de 63 años, diagnosticado con melanoma maligno metastásico, se trató de la siguiente manera.

Presentación Masa supraclavicular derecha. Originalmente había melanoma nodular extirpado desde el codo derecho, y recibió altas dosis de interferón después de la cirugía. Requirió eliminación axilar para una masa en la axila derecha ocho meses después. Además, en ese momento, la estadificación era clara. Se presentó un año más tarde con una masa inoperable fija en el área supraclavicular derecha.

Tratamiento IL-2 y taurolidina

Régimen Interleucina 2

Día 1: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 6 horas
 Día 2: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 12 horas
 Día 3: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 24 horas
 Días 4-7: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 78 horas

Taurolidina

Infusión de 250 ml de taurolidina al 2% durante doce horas, diariamente durante la administración de IL-2
 Completó cinco sesiones del tratamiento anterior.

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

10 Ejemplo 2

Un paciente de 50 años, diagnosticado con carcinoma de células renales metastásico, se trató de la siguiente manera.

Presentación Hemoptisis – secundaria a metástasis pulmonar. Se observó que tenía 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 de unidades de IL-2 / m² durante 6 horas
 Día 2: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 12 horas
 Día 3: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 24 horas
 Días 4-7: infusión de 18 millones de unidades de IL-2 / m² durante 78 horas

Taurolidina

Infusión de 250 ml de taurolidina al 2% durante doce horas, diariamente durante la administración de IL-2
 Completó cinco sesiones del tratamiento anterior.

15

Tratamiento posterior: nefrectomía radical izquierda.

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

20 Ejemplo 3

Un paciente varón que tenía melanoma nodular recurrente después de tratamiento con interferón, se trató posteriormente con interleucina 2 y con taurolidina de la siguiente manera:

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

Tratamiento IL-2 y taurolidina

Régimen Interleucina 2

Día 1: infusión de 36 millones de unidades de IL-2 / m² durante 6 horas
 Día 2: infusión de 36 millones de unidades de IL-2 / m² durante 12 horas
 Día 3: infusión de 36 millones de unidades de IL-2 / m² durante 24 horas
 Días 4-7: infusión de 37 millones de unidades de IL-2 / m² durante 78 horas

Taurolidina

Infusión de 250 ml de taurolidina al 2% durante doce horas, de forma secuencial con la administración de IL-2, durante los días 1-6

Se llevaron a cabo cinco sesiones -- en la segunda sesión, el tratamiento se interrumpió y se detuvo a las 78 horas, y durante la quinta sesión, el tratamiento se interrumpió durante el día 4.

El seguimiento por tomografía computarizada (CT) indicó una reducción en el tamaño de la lesión, y posteriormente, no indicó ninguna evidencia de enfermedad.

REIVINDICACIONES

1. Uso de (i) taurolidina y/o taurultam e (ii) interleucina 2, en la fabricación de una preparación combinada para el tratamiento simultáneo, individual o secuencial de cáncer de mama o pancreático.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada se formula para la administración simultánea de taurolidina y/o taurultam, e interleucina 2.
- 10 3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada se formula para la administración secuencial de taurolidina y/o taurultam, e interleucina 2.
4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada se formula para la administración individual de taurolidina y/o taurultam, e interleucina 2.
- 15 5. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada contiene unidades de dosificación que proporcionan cantidades de dosificación diaria eficaz de 1.000.000 – 100.000.000 unidades de interleucina 2 por m² de área de superficie corporal.
- 20 6. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada proporciona cantidades de dosificación de 0,1-100 microgramos de interleucina 2 por kilogramo de peso corporal.
7. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada contiene unidades de dosificación que proporcionan cantidades de dosificación eficaz de 0,1-1000 mg/kg de taurolidina y/o taurultam.
- 25 8. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada proporciona 10-20 g de taurolidina y/o de taurultam por administración.
9. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha preparación combinada se formula para la administración por vía oral, tópica, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, o por infusión.