

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 340**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/44 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2002 PCT/US2002/32820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2003 WO03032906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2002 E 02801706 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 1478343**

54 Título: **Composiciones y métodos para la administración de fármacos escasamente solubles en agua y métodos de tratamiento**

30 Prioridad:

15.10.2001 US 329291 P

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

19.07.2017

73 Titular/es:

**CRITITECH, INC. (100.0%)
1617 ST. ANDREWS DRIVE, SUITE 210
LAWRENCE, KS 6047, US**

72 Inventor/es:

**JONAS, JEFFREY, M.;
RAJEWSKI, ROGER, A.;
SUBRAMANIAM, BALA y
TERRANOVA, KATHERINE, FERN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 340 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 y métodos para la administración de fármacos escasamente solubles en agua y métodos de tratamiento

Antecedentes de la invención

5 La presente realización de la invención está dirigida generalmente a la prevención y el tratamiento de una enfermedad tal como el crecimiento y la proliferación de célula neoplásica y a composiciones de paclitaxel y métodos de administración de tales composiciones para la prevención y el tratamiento de cánceres y tumores.

10 El cáncer es una de las causas principales de muerte en los Estados Unidos y se caracteriza por incrementos descontrolados en células anormales o neoplásicas que forman una masa tumoral e invaden tejidos adyacentes. Las células malignas se propagan por medio del sistema sanguíneo, el sistema linfático a nódulos linfáticos, por migración de células cancerosas dentro de los fluidos de la cavidad peritoneal, y a sitios distantes en un proceso conocido como metástasis.

15 Se conocen numerosos compuestos que son útiles en la prevención y el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Para administrar eficazmente estos compuestos por administración intravenosa, generalmente se prefiere que los compuestos estén en solución para evitar o reducir el riesgo de coagulación de la sangre u otros efectos adversos que podrían resultar si los compuestos se administrarán en forma particulada. Desafortunadamente, muchos de estos compuestos tienen escasa solubilidad en agua, el disolvente preferido, y se deben administrar usando disolventes que pueden causar reacciones adversas del paciente que deben ser prevenidas o controladas de una en una a través de la administración de otros compuestos. Por ejemplo, paclitaxel es un inhibidor conocido de la división celular o mitosis y se usa mucho en el tratamiento de cánceres de ovario, pecho, pulmón, esófago, vejiga, cabeza y cuello. Paclitaxel es un producto natural originalmente purificado de la corteza de los tejos, pero hoy en día se obtiene por semisíntesis a partir de 10-desacetilbacatina, un precursor purificado de las hojas del tejo. Sin embargo, el paclitaxel es escasamente soluble en agua y se solubiliza de manera convencional en Cremophor EL, una formulación que comprende alcohol etílico al 50 % y aceite de ricino polietoxilado al 50 %. Se cree que Cremophor EL da como resultado liberación de histamina en ciertos individuos y pacientes que reciben paclitaxel en el sentido de que el método de administración normalmente debe estar protegido con un antagonista receptor de histamina H₁, un antagonista receptor de H₂ y un corticosteroide para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves. Otros compuestos no se pueden administrar eficazmente debido a que no son solubles en ningún disolvente conocido que pueda ser tolerado por pacientes en necesidad de prevención o tratamiento de cáncer. Como resultado, estos agentes anticancerosos no están disponibles para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer usando métodos convencionales de administración.

35 Mientras que los compuestos anticancerosos se administran comúnmente por inyección intravenosa a pacientes en necesidad de tratamiento, también se sabe de inyección de cisplatino y carboplatino en la cavidad peritoneal. Un estudio comparativo de administración intravenosa frente a intraperitoneal de cisplatino ha sido publicado por Alberts, et al. en el *New England Journal of Medicine*, 335, 1.950-1.955 (1996). Dedrick, et al., han publicado una razón farmacéutica para la ventaja de la administración intraperitoneal frente a la intravenosa de cisplatino en *Cancer Treatment Reports*, 62, 1-11 (1978). Igualmente, la administración intraperitoneal de cisplatino como infusión se discute en *Principles of Clinical Pharmacology* (Atkinson, et al., Academic Press 2001). Hasta la fecha, sin embargo, no parece haber ningún informe publicado de administración intraperitoneal de suspensiones de compuestos anticancerosos escasamente solubles en agua. Merisko-Liversidge, et al., han publicado una suspensión de paclitaxel nanocristalino que se administra intravenosamente (*Pharm. Res.*, Vol. 13, N° 2, 1996, 272-278).

Compendio de la invención

45 Una composición intraperitoneal que comprende nanopartículas de paclitaxel, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula desde 0,4 micras a 2 micras.

Un método de administración intraperitonealmente de una composición que comprende nanopartículas de paclitaxel en un medio de suspensión, en donde las nanopartículas tienen un tamaño de partícula desde 0,4 micras a 2 micras.

Breve descripción de los dibujos

50 La presente realización de la invención se describe con detalle, a continuación, en referencia a las figuras dibujo adjuntas, en donde:

La Figura 1 es una gráfica que ilustra los resultados de un estudio de ratones portadores de cáncer tratados con paclitaxel nanoparticulado intravenosamente administrado en comparación con controles y paclitaxel en solución de Cremophor.

La Figura 2 es una gráfica que ilustra los resultados de un estudio de ratones portadores de cáncer tratados con nanopartículas de paclitaxel intraperitonealmente administradas en comparación con controles y paclitaxel en solución de Cremophor.

5 La Figura 3 es una gráfica que ilustra los resultados de un estudio de ratones portadores de cáncer tratados con macropartículas de paclitaxel, 20 a 60 micras de tamaño, intraperitonealmente administradas en comparación con controles, paclitaxel en solución de Cremophor y paclitaxel nanoparticulado intraperitonealmente administrado.

La Figura 4 es una fotografía de la pared corporal de un ratón portador de cáncer tratado con el control con solución salina.

10 La Figura 5 es una fotografía de la pared corporal de un ratón portador de cáncer tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión intraperitonealmente administrados.

La Figura 6 es una fotografía del diafragma de un ratón portador de cáncer tratado con el control con solución salina.

La Figura 7 es una fotografía del diafragma de un ratón portador de cáncer tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión intraperitonealmente administrados.

15 La Figura 8 es una fotografía de una vista externa de un ratón portador de cáncer tratado con el control con solución salina.

La Figura 9 es una fotografía de una vista externa de un ratón portador de cáncer tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión intraperitonealmente administrados.

La Figura 10 es una fotografía de los riñones de un ratón portador de cáncer tratado con el control con solución salina.

20 La Figura 11 es una fotografía de los riñones de un ratón portador de cáncer tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión intraperitonealmente administrados.

La Figura 12 es una fotografía de los órganos peritoneales de un ratón portador de cáncer tratado con el control con solución salina.

25 La Figura 13 es una fotografía de los órganos peritoneales de un ratón portador de cáncer tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión intraperitonealmente administrados.

Descripción de la realización preferida de la invención

30 La presente realización de la invención generalmente se dirige a composiciones que comprenden suspensiones de paclitaxel recristalizado en tamaños de nanopartícula que oscilan desde 0,4 a 2 μm . Además, la realización de la invención se dirige a métodos de prevención y tratamiento del cáncer mediante administración intraperitoneal de tales composiciones.

35 Diversos procesos están descritos en los documentos de Patente americana N° 5.833.891 y 6.113.795, para la producción de tamaños de partícula tan pequeños como 0,1 a 10 μm para los compuestos. Debido a que las partículas que son más pequeñas de una a dos micras pueden pasar a través de los capilares más pequeños en el cuerpo humano, es deseable determinar si las suspensiones de partículas de tamaño pequeño de compuestos anticancerosos se podrían inyectar en la corriente sanguínea y producir un efecto terapéutico sin causar coagulación de la sangre u otros efectos secundarios indeseables como resultado de la agregación de partículas pequeñas en partículas mayores o la agregación de plaquetas sobre la superficie de las partículas.

40 Antimitóticos incluyen, pero no se limitan a: paclitaxel; derivados de paclitaxel; taxanos; epítionas, alcaloides de Vinca, tales como vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina; análogos de camptotecina; y epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido. Anticuerpos escasamente solubles en agua, incluyen, pero no se limitan a, actinomicina D, mitomicina, daunorrubicina, doxorrubicina y idarrubicina.

45 Compuestos escasamente solubles en agua, son compuestos que incluyen: compuestos insolubles que tienen <0,01 mg/ml de solubilidad, compuestos muy ligeramente solubles que tienen 0,1 a 1 mg/ml de solubilidad, compuestos ligeramente solubles que tienen 1 a 10 mg/ml de solubilidad y compuestos moderadamente solubles que tienen 10 a 33 mg/ml de solubilidad. Las composiciones de la presente realización de la invención pueden incluir otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, excipientes y adyuvantes.

La administración intraperitoneal de nanopartícula descrita en esta solicitud puede mejorar alguno de los efectos secundarios de la administración de un fármaco escasamente soluble en agua permitiendo que se administre una dosis inferior durante un largo periodo de tiempo.

50

Ejemplo 1

(Como referencia)

En este ejemplo, usando el proceso descrito en los documentos de Patente americana N 5.833.891 y 6.113.795, el paclitaxel se recrystalizó a un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 700 nanómetros y una distribución de tamaño de partícula de modo que más del 95 % de las partículas estaban por debajo de una micra de tamaño determinado mediante la medición de tamaño de partícula por tiempo de vuelo ("Time-of-Flight") aerodinámica. Cuatro grupos de ratones que habían sido inyectados previamente con células cancerosas y que habían desarrollado cáncer de ovario se trataron con uno de lo siguiente: 1) una solución salina tamponada con fosfato sola, usada como control 2) una solución de Cremophor EL sola, usada como control 3) paclitaxel en solución de Cremophor EL inyectada por administración intravenosa (IV), o 4) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato e inyectada por administración IV. Los ratones se inyectaron con las composiciones de tratamiento, comparativas y control en el quinceavo día después de la inoculación con células cancerosas. Se inyectaron cuatro dosis de las composiciones cada dos días.

El grupo control con solución salina sobrevivió durante un máximo de 110 días después de la inyección de célula cancerosa y el grupo control con Cremophor sobrevivió durante un máximo de 113 días después de la inyección de célula cancerosa. Al día 125, el último del grupo con paclitaxel nanoparticulado murió y en el grupo inyectado con paclitaxel en Cremophor estaba muerto el 80 %. Parece que no hay diferencia estadística en la supervivencia total de ratones tratados por IV con paclitaxel nanoparticulado en suspensión y paclitaxel en solución de Cremophor. Los resultados del estudio de la inyección IV se muestran en la Fig. 1.

Particularmente, los ratones sobrevivieron a la inyección IV directa de la suspensión de paclitaxel nanoparticulado en solución salina tamponada con fosfato sin la necesidad de añadir agentes anticoagulantes tales como heparina o agentes tales como tensioactivos o emulsionantes para prevenir la agregación de las partículas. Mientras que las formulaciones preferidas incluían estos ingredientes adicionales para reducir más la oportunidad de coagulación, el paclitaxel nanoparticulado no parecía causar bloqueo o infarto de los capilares finos. Sorprendentemente, se determinó que la inyección IV de la suspensión de nanopartícula de paclitaxel era tan eficaz como la solución de paclitaxel en Cremophor EL en la prolongación del tiempo de supervivencia para ratones inoculados con células cancerosas. Como resultado, puede ser posible administrar una suspensión de paclitaxel nanoparticulado intravenosamente con el mismo efecto terapéutico que una solución de paclitaxel en Cremophor, pero sin los efectos adversos de Cremophor.

Ejemplo 2

En este ejemplo, usando el proceso descrito en los documentos de Patente americana N° 5.833.891 y 6.113.795, paclitaxel se recrystalizó a un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 700 nanómetros y una distribución de tamaño de partícula de modo que más del 95 % de las partículas estaban por debajo de una micra de tamaño determinado mediante la medición de tamaño de partícula por Tiempo de Vuelo aerodinámica. Ocho grupos de ratones que previamente habían sido inyectados con células cancerosas y habían desarrollado cáncer de ovario se trataron con uno de lo siguiente: 1) una solución salina tamponada con fosfato sola, usada como control; 2) una solución de Cremophor EL sola, usada como control; 3) paclitaxel en solución de Cremophor EL, 12 mg/kg administrados por administración intraperitoneal; 4) paclitaxel en solución de Cremophor EL, 18 mg/kg inyectados por administración IP; 5) paclitaxel en solución de Cremophor, 36 mg/kg inyectados por administración IP; 6) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 18 mg/kg intraperitonealmente administrados; 7) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 36 mg/kg intraperitonealmente administrados; o 8) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 48 mg/kg intraperitonealmente administrados. Los ratones se inyectaron con las composiciones de tratamiento, comparativas y control el quinceavo día después de la inoculación con células cancerosas. Se inyectaron cuatro dosis de las composiciones cada dos días.

El ratón control con Cremophor de supervivencia más larga duró hasta 79 días después de la inyección de célula cancerosa. Para el grupo control con solución salina tamponada con fosfato, el último miembro del grupo control murió el día 87. Para el grupo de paclitaxel en Cremophor, el último ratón sobrevivió hasta el día 99 para la dosis de 18 mg/kg y el día 105 para la dosis de 12 mg/kg. El grupo de 36 mg/kg de dosificación no sobrevivió al tratamiento. Para el paclitaxel nanoparticulado en el grupo con solución salina tamponada con fosfato, intraperitonealmente administrada, el último ratón sobrevivió hasta el día 162 para la dosis de 18 mg/kg, día 181 para las dosis de 36 mg/kg, y el día 220 para las dosis de 48 mg/kg. Esto representa un incremento significativo en la supervivencia en comparación con la administración IV. Los resultados del estudio de la inyección intraperitoneal se muestran en la Fig. 2.

Se determinó que la inyección intraperitoneal de la suspensión de nanopartículas de paclitaxel significativamente prolongó el tiempo de supervivencia de los ratones en comparación con la inyección intraperitoneal de paclitaxel solubilizado en Cremophor. Además, como se puede ver a partir de las Fig. 4 a Fig. 13, el ratón tratado con paclitaxel nanoparticulado, intraperitonealmente administrado, desarrolló menos tumores cancerosos y la propagación del cáncer fue menos agresiva que el cáncer en el ratón control con solución salina. La Fig. 4 es una

fotografía de la pared corporal de un ratón tratado con el control con solución salina que muestra numerosos tumores cancerosos. La Fig. 5 muestra la pared corporal de un ratón tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión peritonealmente administrados y muestra pocos tumores cancerosos, si los hay.

En la Fig. 6 se representa el diafragma de un ratón tratado con el control con solución salina, donde se puede ver numerosos tumores cancerosos. El diafragma de un ratón tratado con 48 mg/kg de nanopartículas de paclitaxel en suspensión peritonealmente administrados, como se muestra en la Fig. 7, no muestra la misma proliferación de tumores cancerosos. La Fig. 8 es una fotografía de una vista externa de un ratón tratado con el control con solución salina donde la cavidad abdominal del ratón se dilata a partir de la propagación del cáncer y la acumulación de fluidos ascéticos. Por otro lado, la vista externa del ratón tratado con nanopartículas de paclitaxel en la Fig. 9 es normal. La Fig. 10 es una fotografía de los riñones con numerosos tumores cancerosos de un ratón tratado con el control con solución salina. La Fig. 11 es una fotografía de los riñones sanos de un ratón tratado con nanopartículas de paclitaxel en suspensión peritonealmente administradas. La Fig. 12 es una fotografía de los crecimientos cancerosos sobre los órganos peritoneales de un ratón tratado con el control con solución salina, mientras que la Fig. 13 no muestra ningún crecimiento canceroso en los órganos peritoneales de un ratón tratado con nanopartículas de paclitaxel.

Ejemplo 3

En este ejemplo, nueve grupos de ratones que habían sido inyectados previamente con células cancerosas y habían desarrollado cáncer de ovario se trataron con uno de lo siguiente: 1) una solución salina tamponada con fosfato sola, usada como control; 2) una solución de Cremophor EL sola, usada como control; 3) paclitaxel en solución de Cremophor EL, 18 mg/kg inyectados por administración IP; 4) paclitaxel macroparticulado, 18 mg/kg intraperitonealmente administrados; 5) paclitaxel macroparticulado, suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 36 mg/kg peritonealmente administrados; 6) paclitaxel macroparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 48 mg/kg intraperitonealmente administrados; 7) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 18 mg/kg intraperitonealmente administrados; 8) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 36 mg/kg intraperitonealmente administrados; o 9) paclitaxel nanoparticulado suspendido en solución salina tamponada con fosfato, 48 mg/kg intraperitonealmente administrados. Los ratones se inyectaron con las composiciones de tratamiento, comparativas y control el quinceavo día después de la inoculación con células cancerosas. Se inyectaron cuatro dosis de las composiciones cada dos días.

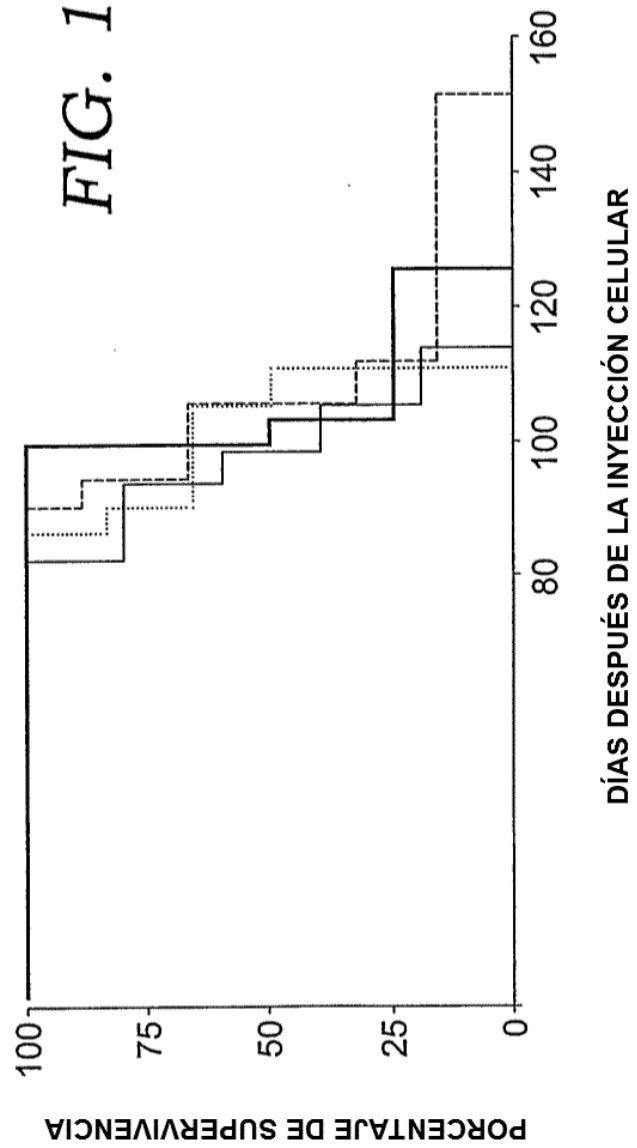
El ratón control con Cremophor de supervivencia más larga duró hasta 92 días después de la inyección con célula cancerosa. Para el grupo control con solución salina tamponada con fosfato, el último miembro del grupo control sobrevivió hasta el día 93. Para el grupo de paclitaxel en Cremophor, el máximo tiempo de supervivencia fue hasta el día 115. Para el paclitaxel macroparticulado (20 a 60 μ m de tamaño de partícula) en el grupo con solución salina tamponada con fosfato, el máximo tiempo de supervivencia fue 137 días para la dosis de 18 mg/kg, 150 días para la dosis de 36 mg/kg y 151 días para la dosis de 48 mg/kg. Para el paclitaxel nanoparticulado en solución salina tamponada con fosfato, el último miembro del grupo murió el día 162 para el grupo de 48 mg/kg de dosificación, día 179 para el grupo de 36 mg/kg de dosificación y el día 205 para el grupo de 18 mg/kg de dosificación. El tiempo de supervivencia para ratones tratados con paclitaxel macroparticulado fue mayor del tiempo de supervivencia de ratones tratados con paclitaxel en Cremophor. Sin embargo, los ratones tratados con paclitaxel nanoparticulado tenían el tiempo de supervivencia más largo. Los resultados de este estudio de inyección intraperitoneal se muestran en la Fig. 3.

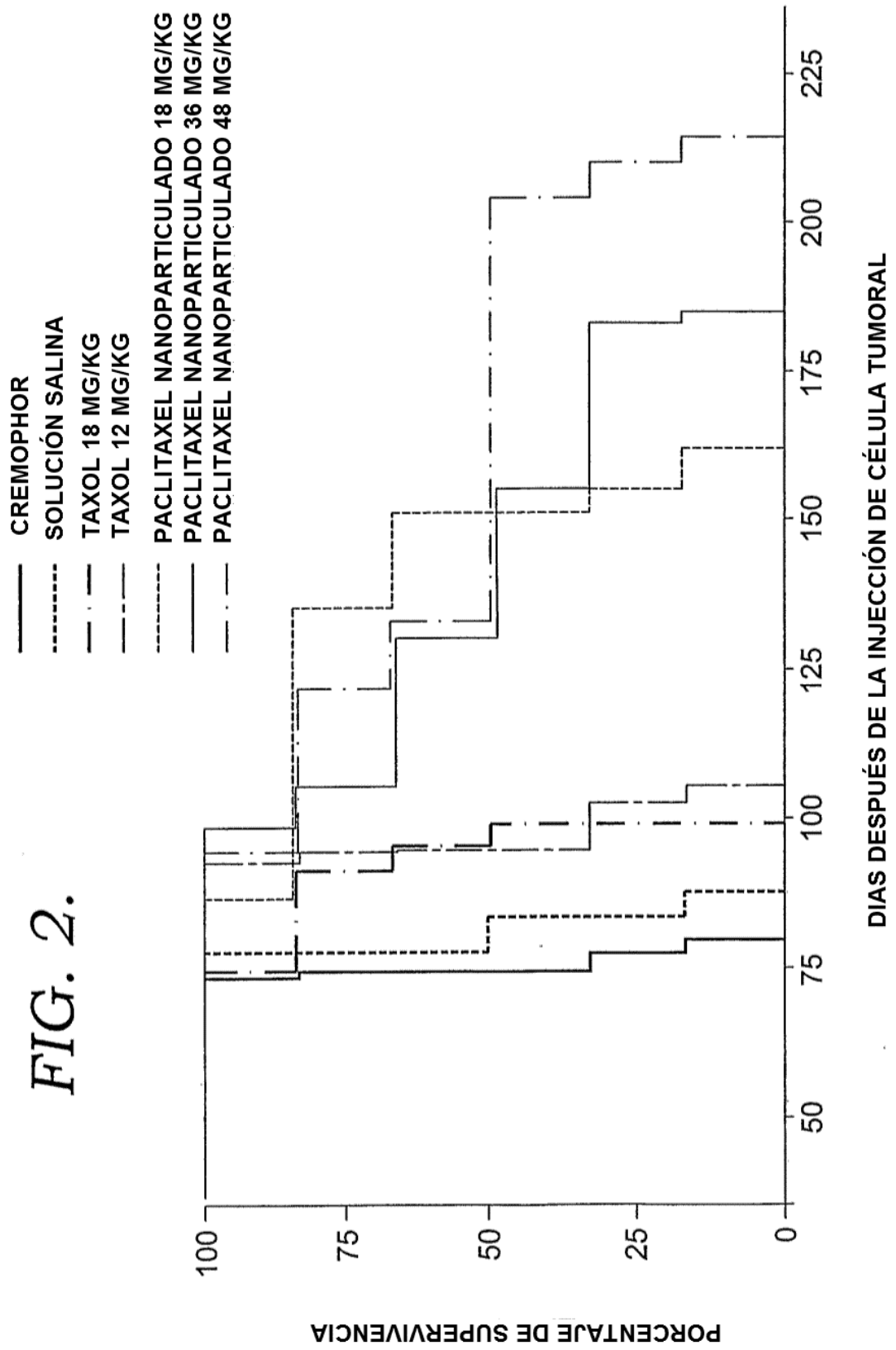
REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición intraperitoneal para la administración que comprende: una suspensión de nanopartículas en un medio de suspensión de solución salina tamponada con fosfato, teniendo dichas nanopartículas un tamaño de partícula determinado mediante la medición de partícula por Tiempo de Vuelo ("Time of Flight") aerodinámica de desde 0,4 a 2 micras y en donde dichas nanopartículas son paclitaxel.
2. La composición de la reivindicación 1, comprendiendo además agentes anticoagulantes.
3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer.
- 10 4. La composición para su uso según la reivindicación 3 en donde la composición se administra intraperitonealmente.
5. La composición para su uso según la reivindicación 3 en donde el cáncer es crecimiento de célula neoplásica.
6. La composición para su uso según la reivindicación 3 en donde el cáncer es cáncer de ovario, pecho, pulmón, esófago, vejiga, cabeza o cuello.

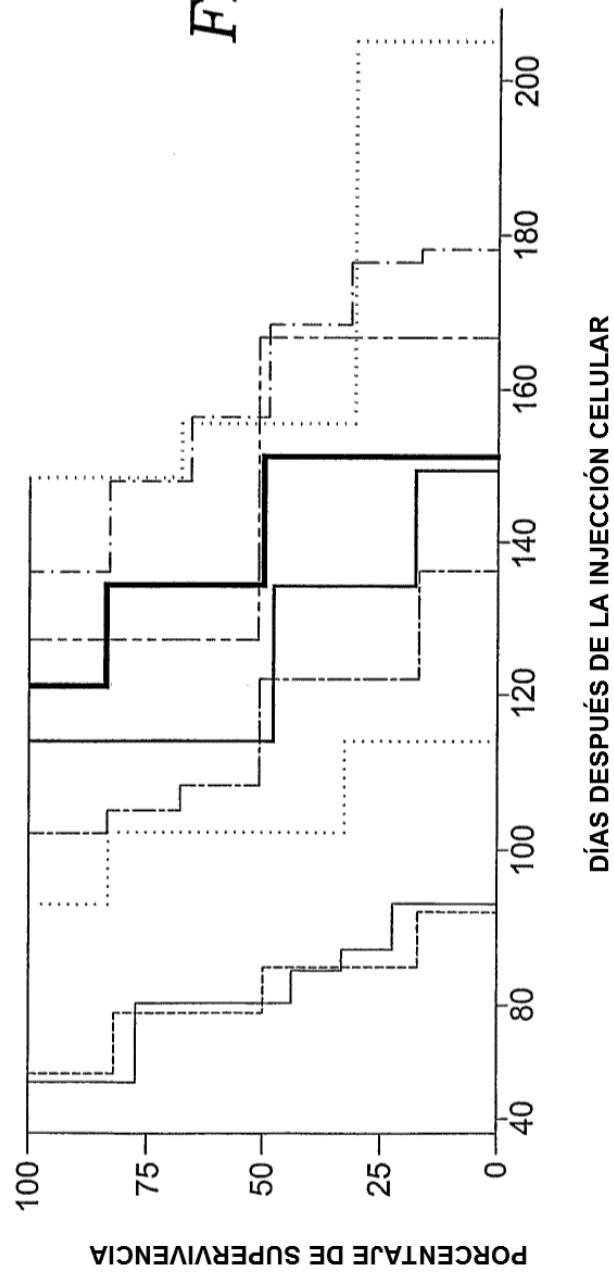
..... SOLUCIÓN SALINA
 — CREMOPHOR
 — PACLITAXEL EN CREMOPHOR
 - - - PACLITAXEL NANOPARTICULADO (0,1-5 μm TAMAÑO DE PARTÍCULA)

TRATAMIENTO IV





- CREMOPHOR
- - - SOLUCIÓN SALINA
- PACLITAXEL EN CREMOPHOR 18 MG/KG
- - - PACLITAXEL MACROPARTICULADO (20-60 μ m TAMAÑO DE PARTÍCULA) 18 MG/KG
- - - PACLITAXEL MACROPARTICULADO (20-60 μ m TAMAÑO DE PARTÍCULA) 36 MG/KG
- PACLITAXEL MACROPARTICULADO (20-60 μ m TAMAÑO DE PARTÍCULA) 48 MG/KG
- - - PACLITAXEL NANOPARTICULADO (0,1-5 μ m TAMAÑO DE PARTÍCULA) 48 MG/KG
- - - PACLITAXEL NANOPARTICULADO (0,1-5 μ m TAMAÑO DE PARTÍCULA) 36 MG/KG
- PACLITAXEL NANOPARTICULADO (0,1-5 μ m TAMAÑO DE PARTÍCULA) 18 MG/KG



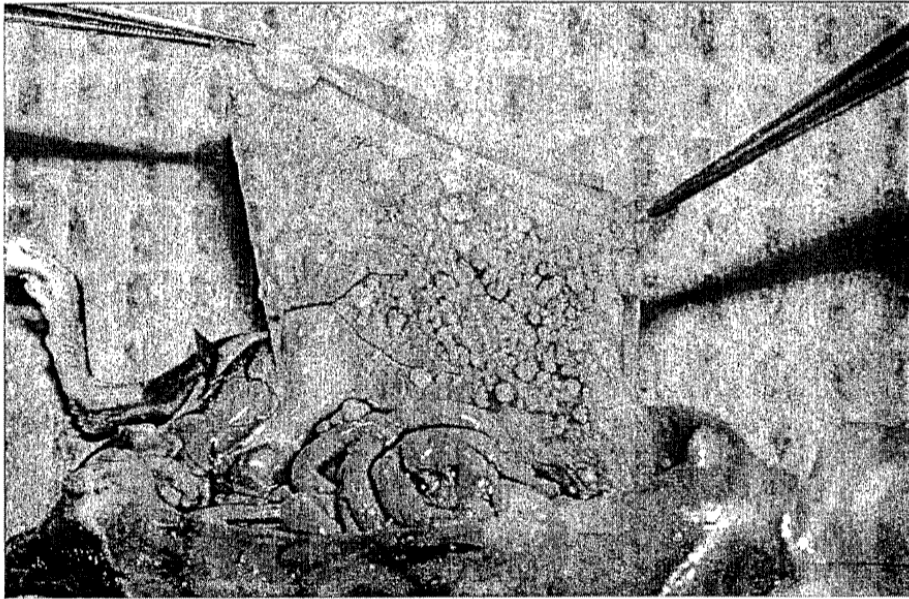


FIG. 4

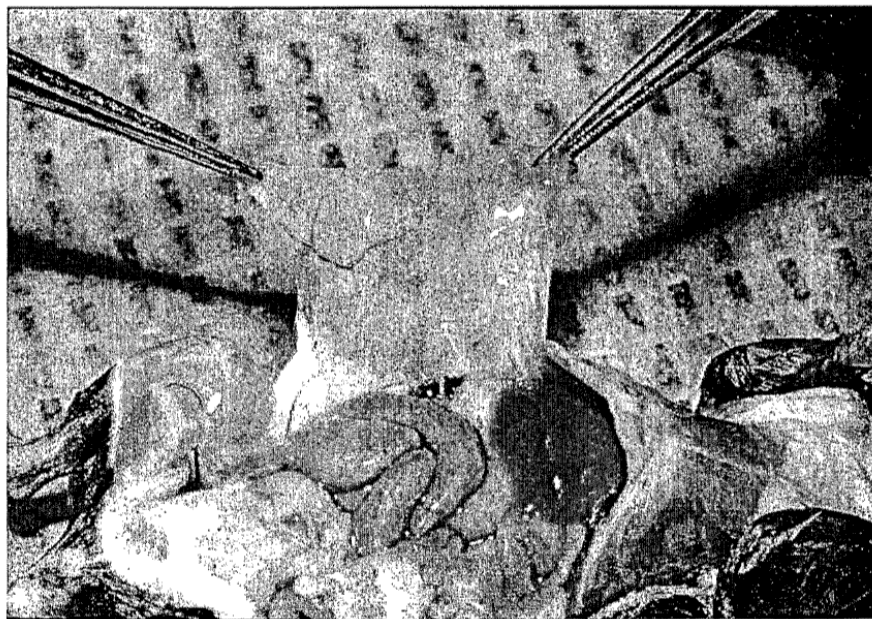


FIG. 5

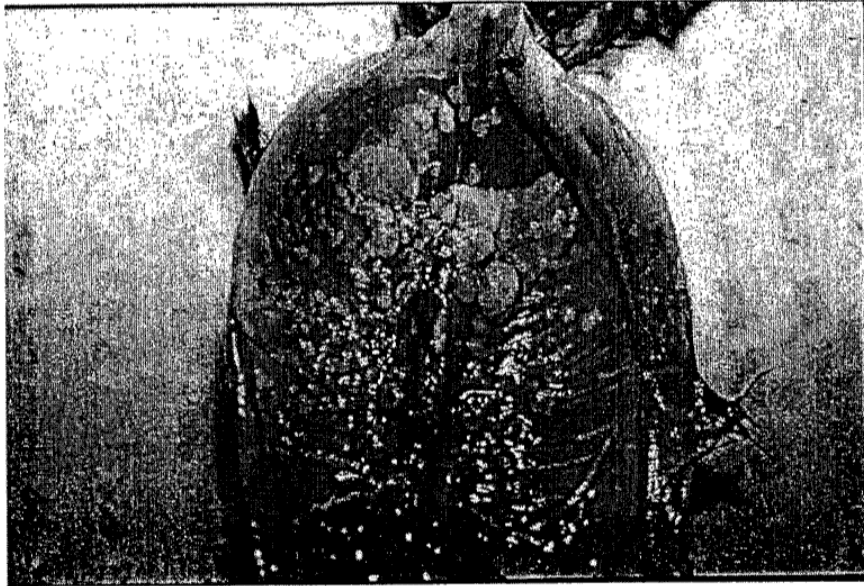


FIG. 6



FIG. 7

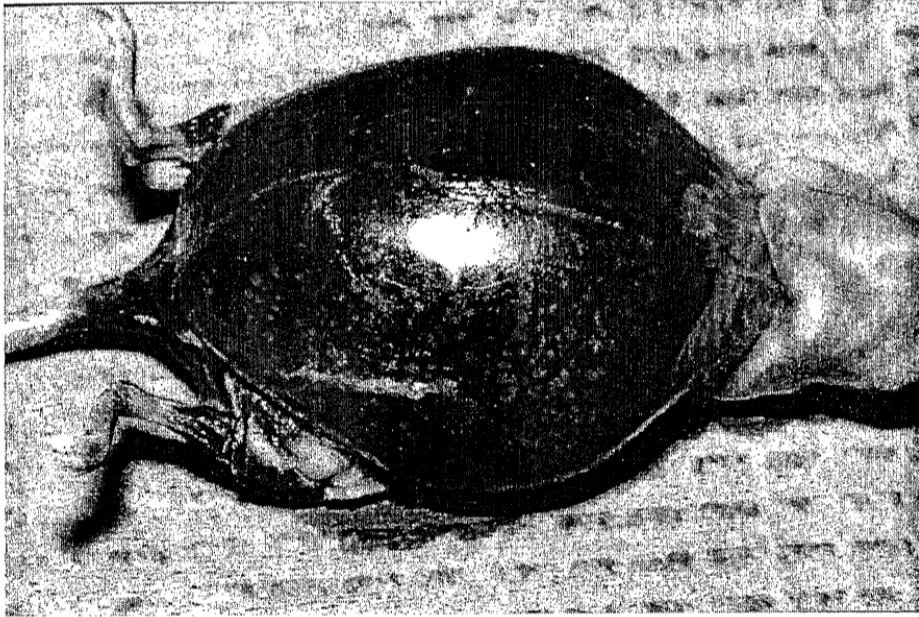


FIG. 8

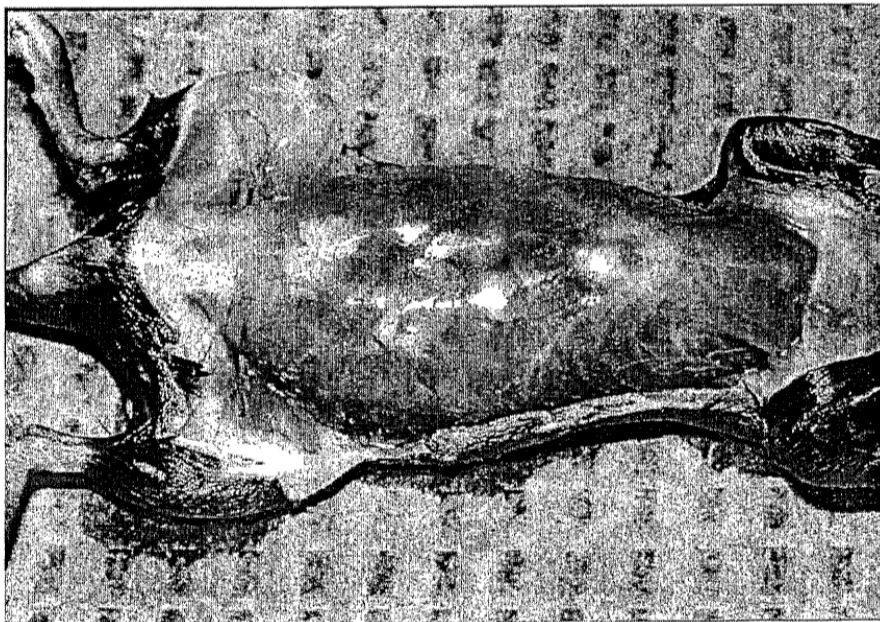


FIG. 9

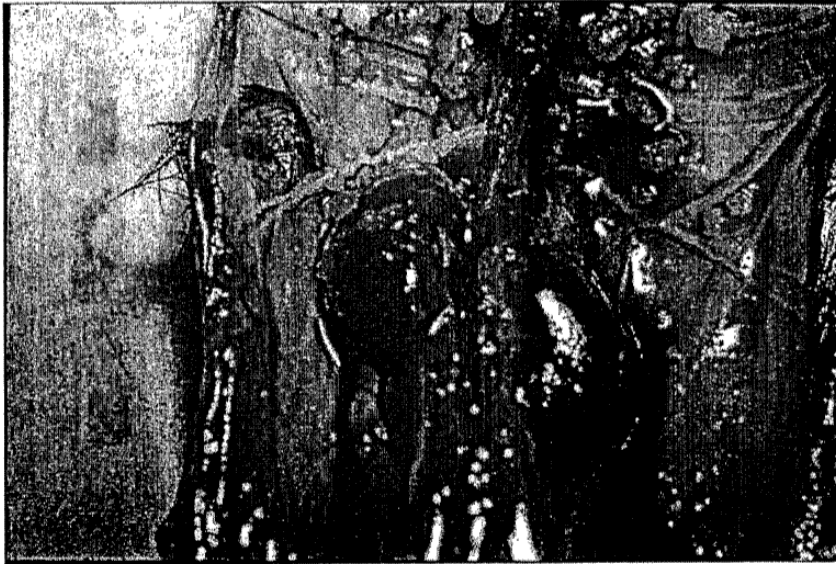


FIG. 10

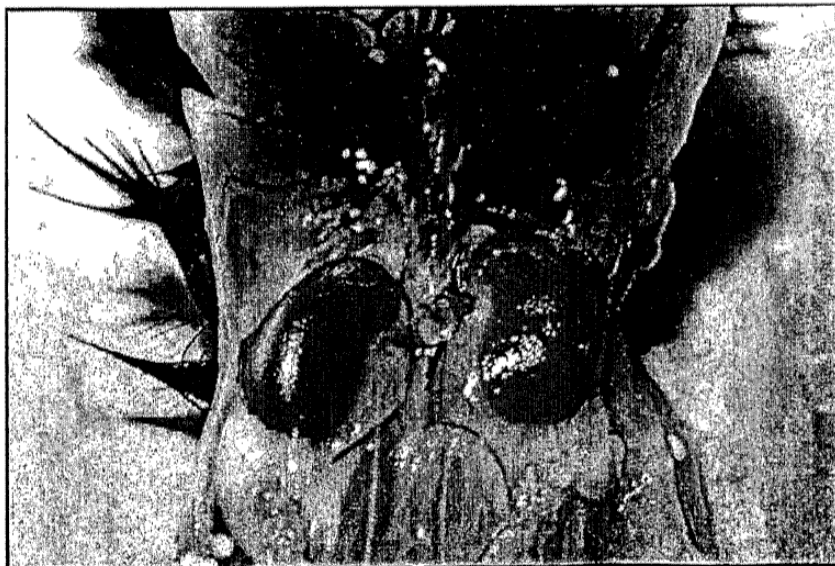


FIG. 11

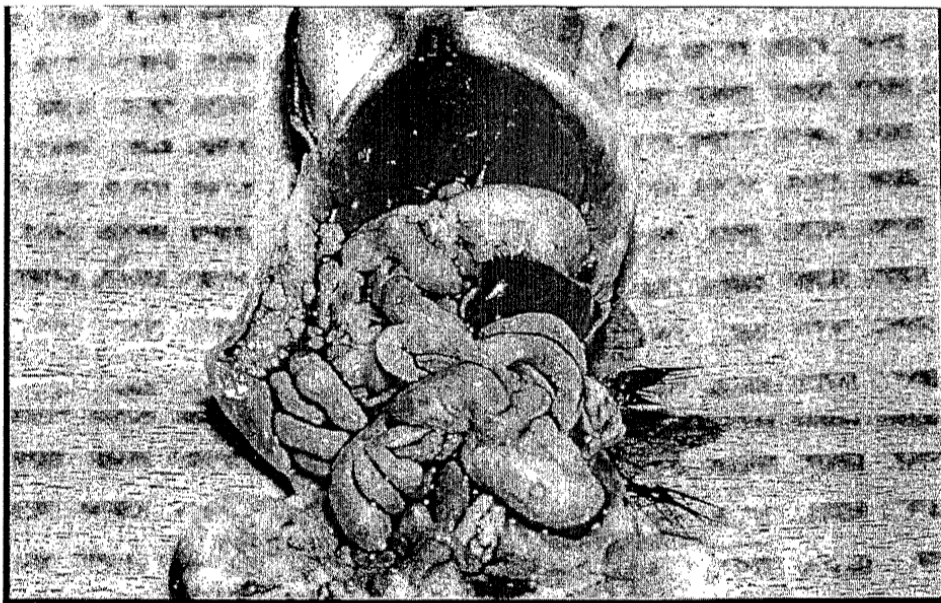


FIG. 12

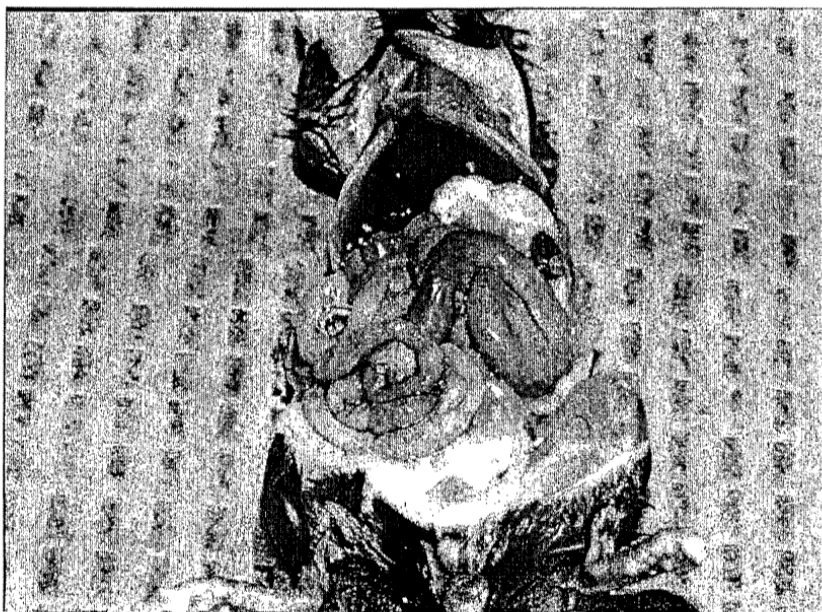


FIG. 13