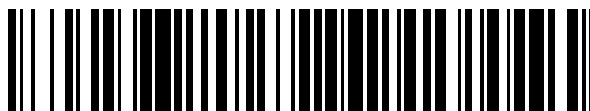


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 233**

51 Int. Cl.:

A61K 47/32	(2006.01) A61P 15/00	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01) A61K 9/107	(2006.01)
A61K 31/4375	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)	
A61P 1/04	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 1/18	(2006.01)	
A61P 13/02	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2010 PCT/JP2010/068268**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11049042**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2010 E 10824891 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2491951**

54 Título: **Copolímero en bloque para su administración intraperitoneal que contiene un agente antineoplásico, preparación micelar del mismo y agente oncoterapéutico que comprende la preparación micelar como principio activo**

30 Prioridad:

21.10.2009 JP 2009242238

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2017

73 Titular/es:

**NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
1-1, Marunouchi 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005 , JP**

72 Inventor/es:

**AKATSU YUICHI y
MASHIBA HIROKO**

74 Agente/Representante:

POLO FLORES, Carlos

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 641 233 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

5 Copolímero en bloque para su administración intraperitoneal que contiene un agente antineoplásico, preparación micelar del mismo y agente oncoterapéutico que comprende la preparación micelar como principio activo

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un agente terapéutico para el tratamiento del cáncer cuyo tiempo de retención es apropiado para su administración intraperitoneal, que comprende una preparación micelar que usa un copolímero en bloque que contiene un agente antineoplásico.

Antecedentes

15

Las tasas de muerte por cáncer han aumentado en los últimos años en Japón. Entre los cánceres, la mayoría de los cánceres progresivos o recurrentes para los que se cree que no hay una cura completa disponible, por ejemplo, cáncer de estómago, cáncer colorrectal y cáncer de ovario, están acompañados por una metástasis peritoneal diseminada que causa una oclusión intestinal o una hidronefrosis. Por lo tanto, la metástasis peritoneal diseminada ha perjudicado la calidad de vida (QOL).

20

Desde el punto de vista de una estrategia para el tratamiento del cáncer, es extremadamente importante establecer un método terapéutico para el tratamiento de la metástasis peritoneal diseminada, pero la metástasis peritoneal diseminada es difícil de tratar. Se ha desarrollado una quimioterapia, una quimioterapia hipertérmica intraperitoneal y una inmunoterapia intraperitoneal, pero ninguna de ellas se ha establecido con seguridad como un método terapéutico para la metástasis peritoneal diseminada en el momento actual. Con respecto a la quimioterapia usada para el tratamiento de la metástasis peritoneal diseminada causada por un cáncer, un agente antineoplásico administrado por vía intravenosa no es bien administrado en la cavidad abdominal debido a la barrera hemato-peritoneal, y la eficacia del fármaco puede no alcanzar un nivel suficiente. También se ha desarrollado un ensayo clínico basado en una quimioterapia intraperitoneal para promover la eficacia farmacológica del paclitaxel (cotéjese la Bibliografía no Patente 1). Sin embargo, el tiempo de retención intraperitoneal depende de cada agente antineoplásico, y dicho efecto puede no ser obtenido de forma completa con un agente antineoplásico que se pierde en un corto periodo de tiempo (cotéjense las Bibliografía no Patente 2 y 3). Además, un agente antineoplásico hidrófobo requiere un agente solubilizante, que puede causar un efecto secundario considerable. Para resolver los problemas anteriores es esencial tener un método para controlar la concentración de fármaco intraperitoneal durante un periodo prolongado de tiempo sin el uso de un agente solubilizante.

30

35

Se ha sabido que un copolímero en bloque de polietilenglicoles y derivados de un ácido policarboxílico puede combinarse con camptotecina a través de un enlace éster para producir un derivado polimérico (Bibliografía Patente 1), y una preparación micelar puede incluir paclitaxel encapsulado (Bibliografía Patente 2). Mostraron una solubilidad en agua y una propiedad de liberación sostenida durante un largo periodo de tiempo en PBS, y pueden mantener una elevada concentración del fármaco en sangre.

40

Lista de menciones

45

Bibliografía Patente

Bibliografía Patente 1: Publicación internacional nº WO/2004/039869 (correspondiente al documento EP1580216A1)

Bibliografía Patente 2: Publicación internacional nº WO/2006/033296

Bibliografía Patente 3: EP1508331A1

50

Bibliografía no Patente

Bibliografía no Patente 1: Deborah K. Armstrong et al., The New England Journal of Medicine, 2006, Vol. 354, páginas 34-43.

Bibliografía no Patente 2: Jones AI et al., Annals of Oncology, 1994, Vol. 5, páginas 123-126.

55

Bibliografía no Patente 3: Atiq OT et al., Journal of Clinical Oncology, 1993, Vol. 11, páginas 425-433.

Sumario de la invención

Problema técnico

60

La presente invención proporciona un agente terapéutico para el tratamiento del cáncer que es apropiado para la

administración intraperitoneal de un agente antineoplásico. El agente permite la retención a largo plazo del agente antineoplásico en la cavidad abdominal.

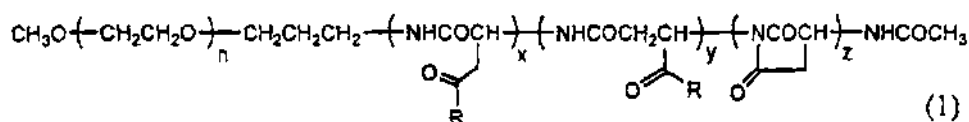
Se prefiere controlar la concentración de fármaco intraperitoneal durante un periodo prolongado de tiempo sin el uso de un agente solubilizante, para evitar un efecto secundario adverso del agente solubilizante usado para la disolución de un agente antineoplásico hidrófobo.

Solución al problema

10 Los presentes inventores han realizado un amplio estudio para resolver los problemas anteriores y han averiguado que una preparación micelar que comprende un copolímero en bloque que se une a, o que encapsula, 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38) o paclitaxel como agente antineoplásico, puede ser administrado por vía intraperitoneal de forma que el agente antineoplásico pueda ser retenido en la cavidad abdominal durante un periodo prolongado de tiempo. Se ha obtenido un efecto superior de prolongación de la vida en un modelo de ratón de metástasis peritoneal diseminada en comparación con un caso en el que el agente antineoplásico era administrado por vía intravenosa. La presente invención se ha completado consecuentemente.

Específicamente, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos (1) y (2).

(1) Una preparación micelar que contiene un agente antineoplásico, mostrando la preparación una capacidad de liberación sostenida del fármaco, y permitiendo una prolongación de periodo del tiempo de retención del agente antineoplásico en la cavidad abdominal, que comprende:
un copolímero que tiene una fracción polimérica hidrófila y una fracción de un derivado de un ácido policarboxílico, representado por la formula (1):



25

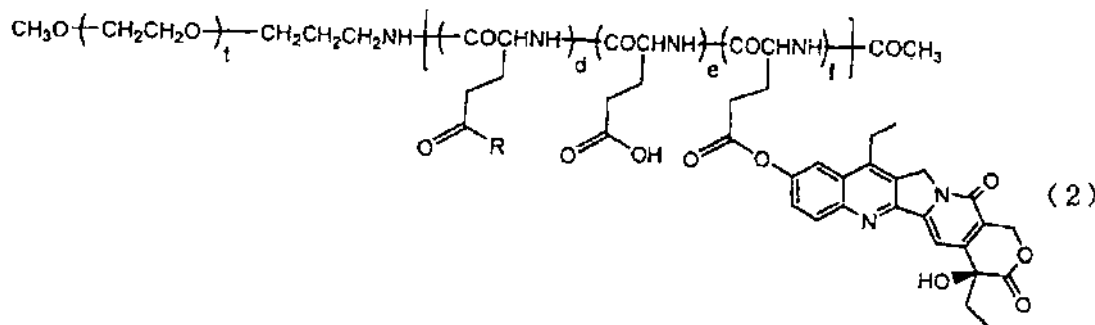
en la que

n es un número entero entre 100 y 300,
X o y es un número entero de 1 o más,
z es un número entero de 1 o más,
(x + y + z) es un número entero entre 10 y 80,
la proporción entre x y (x + y + z) es de entre el 0 y el 90 %,
la proporción entre y y (x + y + z) es de entre el 0 y el 90 %,

35 la proporción entre z y (x + y + z) es de entre el 1 y el 80 %, y
R es una combinación de uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo,
4-fenil-1-butoxi e isopropilaminocarbonil-isopropilamino, con la condición de que la proporción entre el grupo hidroxilo y (x + y + z) sea de entre el 0 y el 10 %, la proporción entre el grupo 4-fenil-1-butoxi y (x + y + z) sea de entre el 10 y el 90 %, y la proporción entre el grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino y (x + y + z) sea de entre el 5 y el 30 %,

40 y

un agente antineoplásico unido a, o encapsulado en, el copolímero; o
un fármaco polimérico derivado de las camptotecinas, representado por la fórmula (2):



45 en la que

- t es un número entero entre 100 y 300,
 (d + e + f) es un número entero entre 6 y 60,
 la proporción entre d y (d + e + f) es de entre el 0 y el 60 %,

 5 la proporción entre e y (d + e + f) es de entre el 0 y el 60 %,

 la proporción entre f y (d + e + f) es de entre el 1 y el 100 %, y

 R es un grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino;

para su uso en la prevención y el tratamiento de la metástasis peritoneal diseminada, o en el tratamiento de

 10 cánceres que aparecen en un órgano presente en la cavidad abdominal, cáncer de estómago, cáncer colorrectal,

 cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón,

 cáncer ureteral o cáncer peritoneal, mediante una administración intraperitoneal.

(2) La preparación micelar según el aspecto (1), en la que el agente antineoplásico que está unido a, o encapsulado

 15 en, el copolímero de la fórmula (1) es paclitaxel.

Efectos ventajosos de la invención

La presente preparación micelar para su administración intraperitoneal, que incluye un copolímero en bloque que se

 20 une a, o encapsula, un agente antineoplásico, tiene un efecto ventajoso de prolongar el tiempo de retención

 abdominal del agente antineoplásico, y por lo tanto puede usarse de forma eficaz para el tratamiento de los cánceres

 que aparecen en un órgano presente en la cavidad abdominal o que están acompañados por una metástasis

 peritoneal diseminada que es difícil de tratar. Además, la presente preparación micelar puede ejercer una capacidad

 de liberación sostenida del fármaco sin un agente solubilizante, y por lo tanto se espera que sea usada como agente

 25 terapéutico para una administración intraperitoneal con menos efectos secundarios adversos.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 ilustra un efecto del paclitaxel (PTX) y de una preparación micelar que encapsula PTX en un modelo de

 30 ratón atímico para una metástasis peritoneal diseminada con la línea celular humana de cáncer de ovario ES-2. El

 eje vertical representa la tasa de supervivencia, y el eje horizontal representa los días después del trasplante.

 La FIG. 2 ilustra un efecto del clorhidrato de irinotecan (CPT-II) y de una preparación micelar que se une al SN-38,

 que es un metabolito activo del CPT-II, en un modelo de ratón atímico para una metástasis peritoneal diseminada

 con la línea celular humana de cáncer de ovario ES-2. El eje vertical representa la tasa de supervivencia y el eje

 35 horizontal representa los días después del trasplante.

 La FIG. 3 ilustra un efecto del paclitaxel (PTX) y de una preparación micelar que encapsula PTX en un modelo de

 ratón atímico para una metástasis peritoneal diseminada con la línea celular humana de cáncer de ovario SHIN-3. El

 eje vertical representa la tasa de supervivencia y el eje horizontal representa los días después del trasplante.

 La FIG. 4 ilustra un efecto del paclitaxel (PTX) y de una preparación micelar que encapsula PTX en un modelo de

 40 ratón atímico para una metástasis peritoneal diseminada con la línea celular humana de cáncer de estómago

 MKN45-P. El eje vertical representa la tasa de supervivencia y el eje horizontal representa los días después del

 trasplante.

Descripción de las formas de realización

45 Según la presente invención, los copolímeros de una fracción polimérica hidrófila y una fracción de un derivado de

 un ácido policarboxílico según se define en la reivindicación 1 y en la reivindicación 3, muestran las propiedades

 requeridas. El copolímero incluye un copolímero que tiene polietilenglicoles como copolímero hidrófilo y un derivado

 de un ácido policarboxílico.

 50 El copolímero puede ser preparado mediante un proceso descrito en un artículo convencional, por ejemplo, en la

 Bibliografía Patente 1, 2 o 3, en la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público nº 06-206815, en

 la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta por el Público nº 2003-504393.

El agente antineoplásico, que está unido a, o encapsulado en, el copolímero en bloque, puede ser cualquier agente

 55 antineoplásico usado de forma general para el tratamiento del cáncer. El agente antineoplásico puede incluir, pero

 no se limita a, un fármaco basado en un taxoide, un fármaco de platino, un fármaco basado en nitrosourea, un

 fármaco basado en una mostaza nitrogenada, un fármaco basado en una triazina, un fármaco basado en una

 antraciclina, un fármaco basado en un alcaloide de la vinca, un fármaco basado en una epipodofilotoxina, un

 fármaco basado en una camptotecina y un fármaco basado en una fluoropirimidina. El fármaco basado en un taxoide

 60 puede incluir taxol, taxotere, paclitaxel y docetaxel. El fármaco basado en platino puede incluir cisplatino y

- carboplatino. El fármaco basado en una nitrosourea puede incluir carmustina y lomustina. El fármaco basado en una mostaza nitrogenada puede incluir ciclofosfamida. El fármaco basado en una triazina puede incluir dacarbazina. El fármaco basado en una antraciclina puede incluir doxorubicina. El fármaco basado en un alcaloide de la vinca puede incluir vincristina y vinblastina. El fármaco basado en una epipodofilotoxina puede incluir etopósido. El fármaco basado en una camptotecina puede incluir irinotecan. El fármaco basado en una fluoropirimidina puede incluir tegafur. Un agente antineoplásico preferido puede incluir paclitaxel y 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38) que es un metabolito activo del irinotecan. El irinotecan es un profármaco soluble en agua, y se convierte en el metabolito activo SN-38 para mostrar una actividad antitumoral mediante una hidrólisis, principalmente por parte de la carboxiesterasa hepática, después de la administración.
- 10 El método para unir o encapsular un agente antineoplásico a/en el presente copolímero en bloque puede llevarse a cabo en vista de las anteriores Patentes de la Bibliografía.
- Con respecto a una preparación micelar que incluye un copolímero en bloque al que está unido un agente antineoplásico, la cantidad del agente puede variar aproximadamente desde una baja concentración hasta una elevada concentración.
- 15 En el caso de que una preparación micelar comprenda un copolímero en bloque en el que está encapsulado un agente antineoplásico, la proporción entre la cantidad de agente antineoplásico y el peso total del agente antineoplásico y el copolímero en bloque es de entre el 0,1 % y el 50 % en peso. Además, el contenido en fármaco puede ser de aproximadamente 0,01 mg o más, y preferentemente de aproximadamente 0,1 mg o más por 1 ml de la solución acuosa de la preparación micelar.
- 20 Un cáncer que es un objeto del tratamiento en el presente agente terapéutico se selecciona entre un cáncer que aparece en un órgano presente en la cavidad abdominal tal como cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer ureteral y cáncer peritoneal. El presente agente terapéutico puede ser administrado por vía intraperitoneal para tratar o prevenir de forma eficaz la reaparición de esos cánceres y la metástasis peritoneal diseminada complicada con los cánceres.
- 30 El término "metástasis peritoneal diseminada" indica que se forman nódulos particulados o bultos en el peritoneo. Los nódulos o bultos pueden aparecer por divisiones y proliferaciones repetidas de las células cancerosas distribuidas por el peritoneo, que son liberadas desde la superficie de un cáncer en un órgano abdominal.
- 35 Se considera que el cáncer de estómago progresivo o recurrente está acompañado a menudo por una metástasis peritoneal diseminada, y que haría difícil el tratamiento del cáncer. Además, se sabe que la metástasis peritoneal diseminada también puede estar acompañada por un cáncer colorrectal, un cáncer de ovario, un cáncer de útero, un cáncer de vesícula biliar y un cáncer ureteral, así como un cáncer de estómago.
- 40 El presente agente terapéutico es administrado por vía intraperitoneal. El término "administración intraperitoneal" significa que un fármaco es administrado directamente en la cavidad abdominal. La administración intraperitoneal de un fármaco puede llevarse a cabo mediante una inyección o mediante el uso de un catéter, por ejemplo.
- La dosis de un agente antineoplásico puede variar dependiendo del tipo de agente antineoplásico usado. La dosis puede elegirse preferentemente y determinarse apropiadamente en vista de la dosis que se usa para el tratamiento general. En el caso de que se aplique una preparación micelar que contiene paclitaxel o SN-38 (un metabolito activo del irinotecan) a través de una administración intraperitoneal, su dosis puede ser generalmente de entre aproximadamente 0,1 y 500 mg/m² (área superficial del cuerpo) como componente activo al día para un paciente adulto. La dosis puede variar dependiendo de la edad, de los síntomas o similares, de un paciente.
- 50 El presente agente terapéutico puede ser preparado con diversos componentes aditivos habituales. El aditivo puede incluir, pero no se limita a, un agente estabilizante, un agente bactericida, un agente tamponante, un agente isotonzante, un agente quelante, un agente de control del pH, un tensioactivo y un agente solubilizante.
- 55 El agente estabilizante puede incluir, pero no se limita a, albúmina sérica humana, los L-aminoácidos habituales, azúcares y derivados de celulosa. El agente estabilizante puede usarse tanto individualmente como junto con un agente tensioactivo o similar. Según el uso de la combinación, puede mejorarse adicionalmente la estabilidad del componente eficaz. Los L-aminoácidos no están particularmente limitados, y algunos ejemplos de los mismos pueden incluir glicina, cisteína y ácido glutámico. Los azúcares pueden incluir, pero no se limitan a, monosacáridos tales como glucosa, manosa, galactosa y fructosa; alcoholes de azúcares tales como manitol, inositol y xilitol;
- 60

disacáridos tales como sacarosa, maltosa y lactosa; y polisacáridos tales como dextrano, hidroxipropil almidón, sulfato de condroitina y ácido hialurónico; y derivados de los mismos. Los derivados de celulosa pueden incluir, pero no se limitan a, metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxilpropilmetil celulosa y carboximetil celulosa de sodio. El tensioactivo puede incluir, pero no se limita a, un agente tensioactivo iónico y un agente tensioactivo no iónico, y puede incluir preferentemente alquil ésteres de polioxietilenglicol sorbitano, polioxietilén alquil ésteres, ésteres de monoacil sorbitano y glicéridos de ácidos grasos.

El agente tamponante puede incluir, pero no se limita a, ácido bórico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido ϵ -aminocaproico, ácido glutámico y/o las sales de los mismos (por ejemplo, una sal de un metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio y una sal de magnesio, y una sal de un metal alcalinotérreo).

El agente isotonzante puede incluir, pero no se limita a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, azúcares y glicerina.

15 El agente quelante puede incluir, pero no se limita a, edetato de sodio y ácido cítrico.

El agente solubilizante puede incluir, pero no se limita a, alcoholes tales como etanol.

EJEMPLOS

20

En lo sucesivo se describe con mayor detalle la presente invención mediante referencia a los Ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos.

< Resumen de la prueba >

25

Se usó una preparación micelar en la que está encapsulado o unido el paclitaxel o el SN-3 8 (un metabolito activo del clorhidrato de irinotecan). Se ha sabido que una administración intraperitoneal de paclitaxel es un método significativamente eficaz para el tratamiento de la metástasis peritoneal diseminada causada por un cáncer de ovario en comparación con una administración intravenosa (Bibliografía no Patente 1). Una de las ventajas de la administración intraperitoneal de paclitaxel se refiere al hecho de que la concentración intraperitoneal puede ser mayor que la de una administración intravenosa. Sin embargo, aunque se espera un efecto directo de la administración intraperitoneal sobre la metástasis peritoneal diseminada, se pierde fármaco rápidamente en la cavidad abdominal, y por lo tanto el nivel de concentración estará reducido con respecto al nivel requerido para que muestre un efecto antitumoral después de un corto periodo de tiempo. A este respecto se preparó una preparación micelar uniendo un fármaco a un copolímero en bloque, o encapsulándolo en el mismo, y se administró para proporcionar una capacidad de liberación sostenida. Se estimó la consistencia de la concentración requerida para mostrar un efecto antitumoral y un efecto superior de prolongación de la vida obtenidos a partir del mismo.

< Protocolo de la prueba >

40

Se probaron los efectos terapéuticos sobre la metástasis peritoneal diseminada mediante el uso de un modelo de ratón para una metástasis peritoneal diseminada. Específicamente, el modelo de ratón para una metástasis peritoneal diseminada se preparó mediante la inyección intraperitoneal de la línea celular humana de cáncer de ovario ES-2 ($1,0 \times 10^6$ células) en un ratón atímico BALB/c de 8 semanas de edad. Nótese que el presente agente terapéutico puede ser aplicado con cualquier otra línea celular cancerosa distinta a la ES-2.

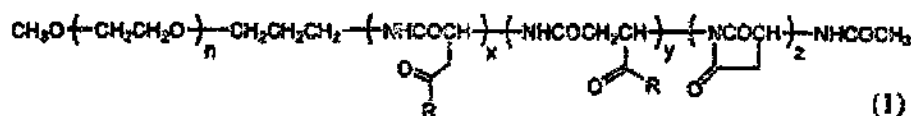
Se preparó una preparación micelar que tiene una capacidad de liberación sostenida en la que se encapsuló paclitaxel según la descripción de los Ejemplos 1 y 4 de la Bibliografía Patente 2 (Publicación internacional nº 2006/033296). La preparación micelar se usó para el presente Ejemplo de prueba 1.

50

Se preparó una preparación micelar que tiene una capacidad de liberación sostenida a la que se une el SN-38, según la descripción del Ejemplo 1 de la Bibliografía Patente 1 (Publicación internacional nº 2004/039869). La preparación se usó para el presente Ejemplo de prueba 2.

55 < Ejemplo de referencia 1: producción de una preparación micelar con paclitaxel encapsulado >

Se sintetizó un copolímero de fórmula (1) según el proceso divulgado en el Ejemplo 1 de la Bibliografía Patente 2 (Publicación internacional nº 2006/033296).



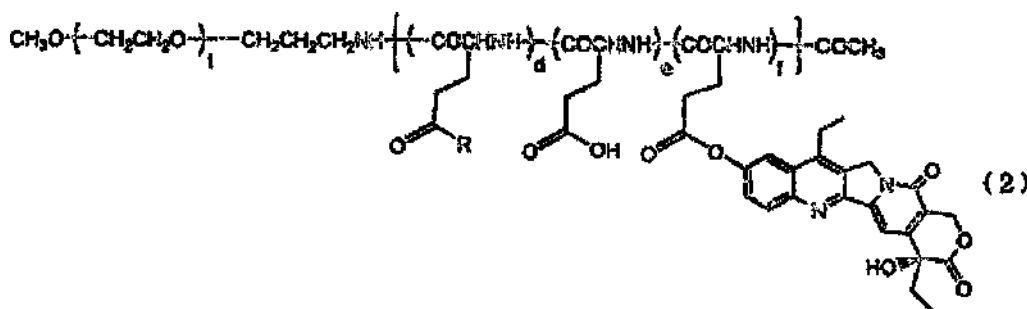
en el que n es aproximadamente 272; (x + y + z) es 40; la proporción entre (x + y) y (x + y + z) es del 63 %; la proporción entre z y (x + y + z) es del 37 %; y para R, la proporción entre el grupo hidroxil y (x + y + z) es del 0 %, la proporción entre el grupo 4-fenil-1-butoxi y (x + y + z) es del 49 %, y la proporción entre el grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino y (x + y + z) es del 14 %.

Según un proceso descrito en el documento JP-A n° 06-206815, se prepararon 42 g de PEG (peso molecular medio de 12.000)-pAsp (ácido poliaspártico; número de polimerización medio de 40)-Ac (n es aproximadamente 272, x es aproximadamente 10, e y es aproximadamente 30), y se añadieron DMF (630 ml), N,N-dimetil aminopiridina (9,9 g), 4-fenil-1-butanol (10,93 ml) y diisopropilcarbodiimida (15,86 ml), y se mantuvieron durante 24 horas a 25 °C. Después de la purificación de los reactivos, se obtuvieron aproximadamente 48 g del copolímero en bloque 1. El copolímero en bloque 1 (47,32 g) se disolvió en DMF (946 ml), se añadieron N,N-dimetil aminopiridina (7,23 g) y diisopropilcarbodiimida (14,37 ml), y se mantuvo durante 20 horas a 35 °C. Después de la purificación de los reactivos, se obtuvieron aproximadamente 44 g del copolímero en bloque 2 objetivo. La proporción del 4-fenil-1-butanol unido al éster era de entre el 49 % y (x + y + z), y la proporción del grupo hidroxil era de entre el 0 % y (x + y + z). La proporción entre (x + y) y (x + y + z) era del 63 %, y la proporción entre z y (x + y + z) era del 37 %.

Se añadió el copolímero en bloque 2 (300 mg) a 30 ml de una solución acuosa de maltosa (40 mg/ml) para formar una dispersión, y después se enfrió hasta 4 °C con agitación. Se añadió una solución de 30 mg/ml de paclitaxel en 3 ml de diclorometano, y se agitó sin precintar durante 16 horas en una nevera. La mezcla se sometió a un tratamiento con ultrasonidos a 130 W durante 10 min para obtener una preparación micelar. La concentración de paclitaxel era de 2,2 mg/ml.

< Ejemplo de referencia 2: producción de una preparación micelar unida al SN-38 >

Se sintetizó un copolímero derivado de las camptotecinas de fórmula (2) según el proceso divulgado en el Ejemplo 1 de la Bibliografía Patente 1 (Publicación internacional n° 2004/039869).



en el que t es aproximadamente 273; (d + e + f) es aproximadamente 28; la proporción entre d y (d + e + f) es del 15,5 %; la proporción entre e y (d + e + f) es del 36,1 %; la proporción entre f y (d + e + f) es del 48,4 %; y R es un grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino).

Se disolvieron un copolímero en bloque (210 mg) de metoxipoli(etilenglicol) (peso molecular; aproximadamente 12.000) y ácido poliglútamico (grado de polimerización: aproximadamente 28) y 7-etil-10-hidroxicamptotecina (80 mg) en DMF (14 ml), se añadieron N,N-dimetil aminopiridina (13,5 mg) y diisopropilcarbodiimida (0,116 ml), y se agitaron durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después de la purificación de los reactivos, se obtuvo el compuesto objetivo (270 mg). El compuesto objetivo tenía un conjugado de 7-etil-10-hidroxicamptotecina (25,4 % p/p) y un grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino (3,0 p/p %) unidos a la fracción de ácido poliglútamico. La proporción entre d y (d + e + f) era del 15,5 %, la proporción entre e y (d + e + f) era del 36,1 %, y la proporción entre f y (d + e + f) era del 48,4 %.

< Ejemplo de prueba 1: administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado >

Con objeto de estimar los ventajosos efectos de prolongación de la vida de la presente preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado, los ratones del modelo se dividieron en tres, es decir, 8 ratones por grupo. Se administraron por vía intraperitoneal 1 ml de solución salina (grupo de control); 1 ml de solución salina que contiene 70 mg/kg de paclitaxel (grupo con 70 mg/kg de PTX administrado); y 1 ml de una solución de glucosa al 5 % que contiene la preparación micelar que contiene 50 mg/kg de paclitaxel encapsulado (grupo con 50 mg/kg de PTX administrado en micela) a los ratones de cada grupo, respectivamente. Las administraciones intraperitoneales se llevaron a cabo una vez, tres días después del trasplante del tumor. Además, la dosis de fármaco fue determinada mediante la conversión de una dosis clínica por vía intravenosa (paclitaxel: 210 mg/m² y una preparación micelar de paclitaxel: 150 mg/m²) para la de un ratón mediante el uso de una comparación del AUC. Los ratones se observaron hasta 80 días después del trasplante de células. Se registraron las tasas de supervivencia, y las curvas de supervivencia se representaron gráficamente en la Fig. 1.

Se estimó el efecto superior de prolongación de la vida de la presente preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado sobre el modelo de ratón para una metástasis peritoneal diseminada. Las tasas de supervivencia al 50 % del grupo de control, del grupo con 50 mg/kg de PTX administrado en micela y del grupo con 70 mg/kg de PTX administrado, estaban en el Día 17, el Día 69 y el Día 44 después de los trasplantes, respectivamente. La preparación micelar de paclitaxel tenía un efecto superior sobre el paclitaxel.

<Ejemplo de prueba 2: administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene el SN-38 unido>

Con objeto de determinar el efecto superior de prolongación de la vida de la preparación micelar que tiene el SN-38 unido (un metabolito activo del clorhidrato de irinotecan), los ratones de modelo se dividieron en tres grupos, es decir, 6 ratones por grupo. Se administraron por vía intraperitoneal 1 ml de solución salina (grupo de control); 1 ml de solución salina que contiene 66,7 mg/kg de clorhidrato de irinotecan (grupo con 66,7 mg/kg de CPT-II administrado); y 1 ml de una solución de glucosa al 5 % que contiene la preparación micelar que contiene 30 mg/kg de SN-38 (grupo con 30 mg/kg de SN-38 administrado en micela) al ratón de cada grupo, respectivamente. Las administraciones intraperitoneales se llevaron a cabo una vez, tres días después de los trasplantes del tumor. Además, se determinó que la dosis de fármaco era un tercio de la cantidad máxima permitida para la vía de administración intravenosa para un ratón. Los ratones se observaron hasta 80 días después del trasplante de células. Se registraron las tasas de supervivencia, y las curvas de supervivencia se representaron gráficamente en la Fig. 2.

Se estimó el efecto superior de prolongación de la vida de la preparación micelar que tiene el SN-38 unido sobre un modelo de metástasis peritoneal diseminada. La tasa de supervivencia al 50 % del grupo de control era el Día 21 después del trasplante. Cinco sextos de los ratones del grupo con 30 mg/kg de SN-38 administrado en micela sobrevivieron durante 80 días después del trasplante. La tasa de supervivencia al 50 % del grupo con 66,7 mg/kg de CPT-II administrado era el Día 56 después del trasplante. La preparación micelar del SN-38 tenía un efecto superior sobre el clorhidrato de irinotecan.

<Ejemplo de prueba 3: administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado>

Con objeto de estimar el efecto de la administración intraperitoneal de la preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado, se preparó un modelo de ratón para una metástasis peritoneal diseminada mediante una inyección intraperitoneal de la línea celular humana de cáncer de ovario SHIN-3 (1,0 x 10⁷ células) en un ratón atímico BALB/c de 8 semanas de edad. Se crearon tres grupos como sigue: se administró por vía intraperitoneal 1 ml de solución salina (grupo de control, 18 ratones); 1 ml de solución salina que contiene 100 mg/ml de paclitaxel (grupo con 100 mg/kg de PTX administrado, 8 ratones); y 1 ml de una solución de glucosa al 5 % que contiene la preparación micelar que contiene 50 mg/ml de paclitaxel encapsulado (grupo con 50 mg/kg de PTX administrado en micela, 8 ratones) al ratón de cada grupo, respectivamente. Las cantidades de los ingredientes eran de 20 g por peso corporal del ratón. Las administraciones se llevaron a cabo una vez, una semana después de los trasplantes del tumor. Los ratones se observaron hasta 120 días después del trasplante de células. Se registraron las tasas de supervivencia, y las curvas de supervivencia se representaron gráficamente en la Fig. 3.

Se estimó el efecto de la administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado. Según la administración intraperitoneal, la tasa de supervivencia al 50 % del grupo con 50 mg/kg de PTX administrado en micela era el Día 95 después del trasplante, y las del grupo con 100 mg/kg de PTX administrado era el Día 100 después del trasplante. Sus efectos eran similares en cada grupo. Se produjeron dos casos de muerte tóxica reconocida en el grupo con PTX administrado, mientras que no se observó ninguna muerte tóxica en el grupo con PTX administrado en micela a la dosis de 100 mg/kg en forma de paclitaxel. La preparación micelar no tenía ningún efecto adverso y tenía la misma eficacia que el paclitaxel a una dosis que era la mitad de la que muestra

toxicidad para el paclitaxel. La administración intraperitoneal de una preparación micelar era con seguridad útil para el tratamiento de una metástasis peritoneal diseminada.

<Ejemplo de prueba 4: administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado>

5 Con objeto de estimar el efecto de la administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado, se preparó un modelo de ratón para una metástasis peritoneal diseminada mediante una inyección intraperitoneal de la línea celular humana de cáncer de estómago MKN45-P ($1,0 \times 10^6$ células) en un ratón atímico BALB/c de 8 semanas de edad. Se crearon tres grupos como sigue: se administró por vía intraperitoneal 1 ml de solución salina (grupo de control, 8 ratones); 1 ml de solución salina que contiene 50 mg/ml de paclitaxel (grupo con 10 50 mg/kg de PTX administrado, 8 ratones); y 1 ml de una solución de glucosa al 5 % que contiene la preparación micelar que contiene 25 mg/ml de paclitaxel encapsulado (grupo con 25 mg/kg de PTX administrado en micela, 8 ratones) al ratón de cada grupo, respectivamente. Las cantidades de los ingredientes eran de 25 g por peso corporal del ratón. Las administraciones se llevaron a cabo una vez, tres días después del trasplante del tumor. Los ratones 15 se observaron hasta 60 días después del trasplante de células. Se registró la tasa de supervivencia, y las curvas de supervivencia se representaron gráficamente en la Fig. 4.

Se estimó el efecto de la administración intraperitoneal de una preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado. Según la administración intraperitoneal, las tasas de supervivencia al 50 % del grupo con 50 mg/kg de PTX 20 administrado y del grupo con 25 mg/kg de PTX administrado en micela eran el Día 55 y el Día 60 o más tarde después del trasplante, respectivamente. La eficacia mostrada en el grupo con 25 mg/kg de PTX administrado en micela era la misma o mayor que la del grupo con paclitaxel, incluso con la mitad de la dosis. La administración intraperitoneal de la presente preparación micelar que tiene paclitaxel encapsulado era útil no sólo para el cáncer de ovario humano, sino también para la metástasis peritoneal diseminada asociada con el cáncer de estómago 25 humano.

Aplicación industrial

El fármaco según la presente invención tiene el efecto de prolongar el tiempo de retención de un agente 30 antineoplásico administrado por vía intraperitoneal en la cavidad abdominal, y puede proporcionar un efecto ventajoso del agente antineoplásico. El fármaco de la presente invención puede tratar de forma eficaz un cáncer que aparece en un órgano abdominal y la metástasis peritoneal diseminada que lo acompaña, que era difícil de tratar. Por lo tanto, la aplicación de la presente invención es extremadamente alta y útil en el campo de la medicina.

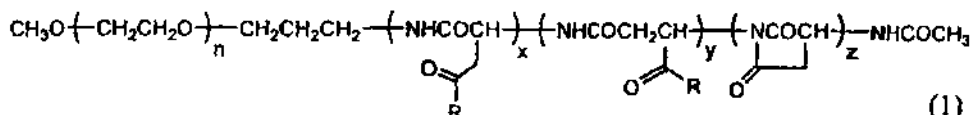
REIVINDICACIONES

1. Una preparación micelar que contiene un agente antineoplásico,

5 mostrando la preparación una capacidad de liberación sostenida del fármaco, y permitiendo una prolongación del periodo de tiempo de retención del agente antineoplásico en la cavidad abdominal, que comprende:

un copolímero que tiene una fracción polimérica hidrófila y una fracción de un derivado de un ácido policarboxílico representado por la fórmula (1)::

10



en la que

n es un número entero entre 100 y 300,

15

x o y es un número entero de 1 o más,

z es un número entero de 1 o más,

(x + y + z) es un número entero entre 10 y 80,

la proporción entre x y (x + y + z) es de entre el 0 y el 90 %,

la proporción entre y y (x + y + z) es de entre el 0 y el 90 %,

20

la proporción entre z y (x + y + z) es de entre el 1 y el 80 %, y

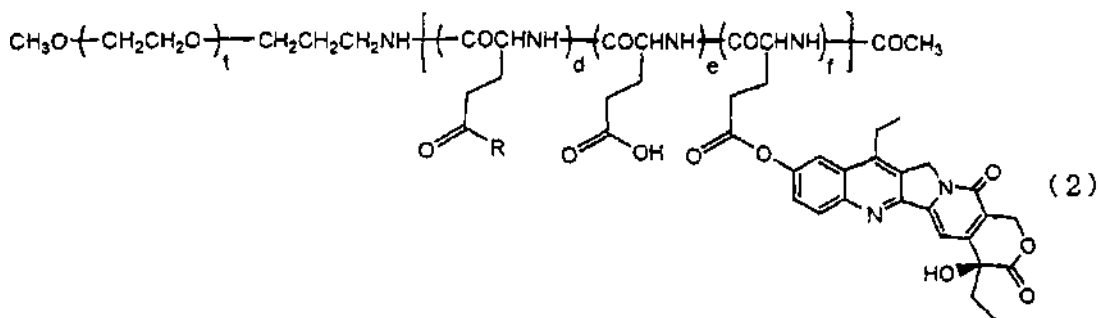
R es una combinación de uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo,

4-fenil-1-butoxi e isopropilaminocarbonil-isopropilamino, con la condición de que la proporción entre el grupo hidroxilo y (x + y + z) sea de entre el 0 y el 10 %, la proporción entre el grupo 4-fenil-1-butoxi y (x + y + z) sea de entre el 10 y el 90 %, y la proporción entre el grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino y (x + y + z) sea de entre el 5 y el 30 %, y

25

un agente antineoplásico unido a, o encapsulado en, el copolímero; o

30 un fármaco polimérico derivado de las camptotecinas, representado por la fórmula (2):



en la que

t es un número entero entre 100 y 300,

35

(d + e + f) es un número entero entre 6 y 60,

la proporción entre d y (d + e + f) es de entre el 0 y el 60 %,

la proporción entre e y (d + e + f) es de entre el 0 y el 60 %,

la proporción entre f y (d + e + f) es de entre el 1 y el 100 %, y

40

R es un grupo isopropilaminocarbonil-isopropilamino;

para su uso en la prevención y el tratamiento de una metástasis peritoneal diseminada, o en el tratamiento de cánceres que aparecen en un órgano presente en la cavidad abdominal, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer ureteral o cáncer peritoneal, mediante una administración intraperitoneal.

45

2. La preparación micelar para su uso según la reivindicación 1, en la que el agente antineoplásico que está unido a, o encapsulado en, el copolímero de la fórmula (I) es paclitaxel.

FIG. 1

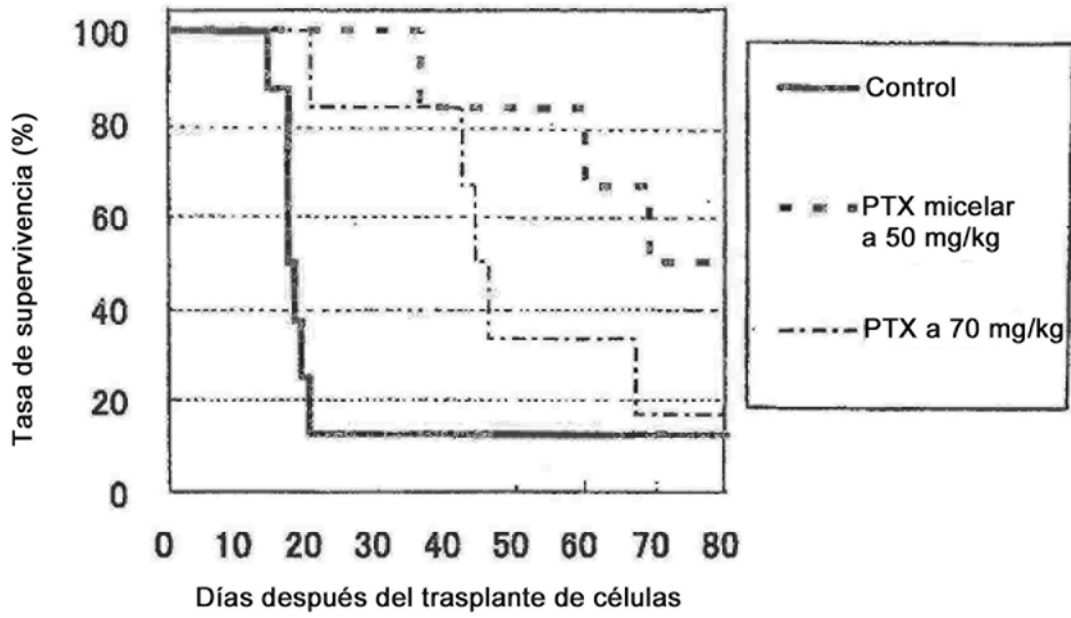


FIG. 2

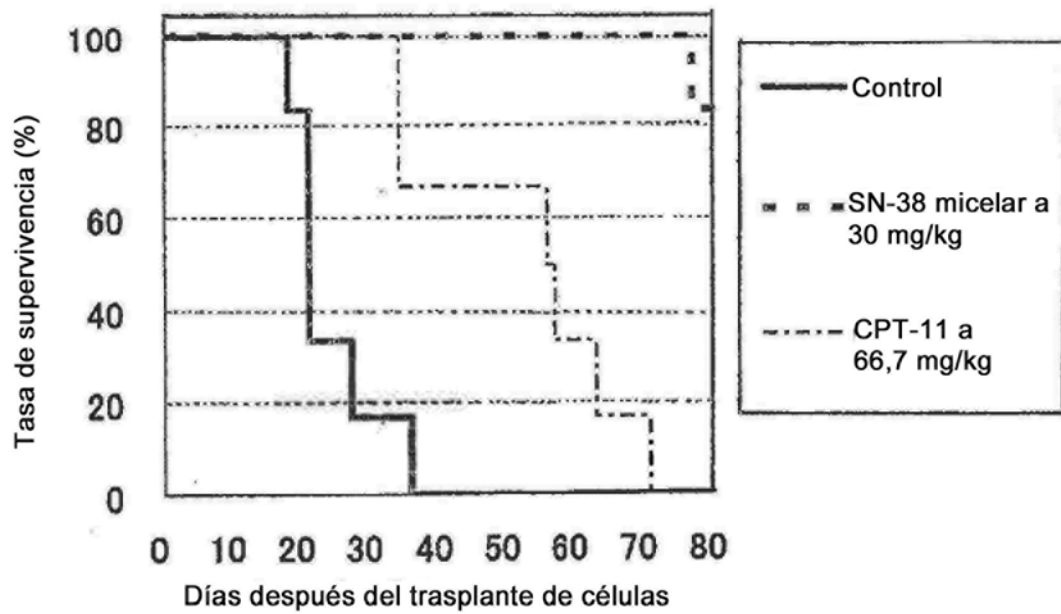


FIG. 3

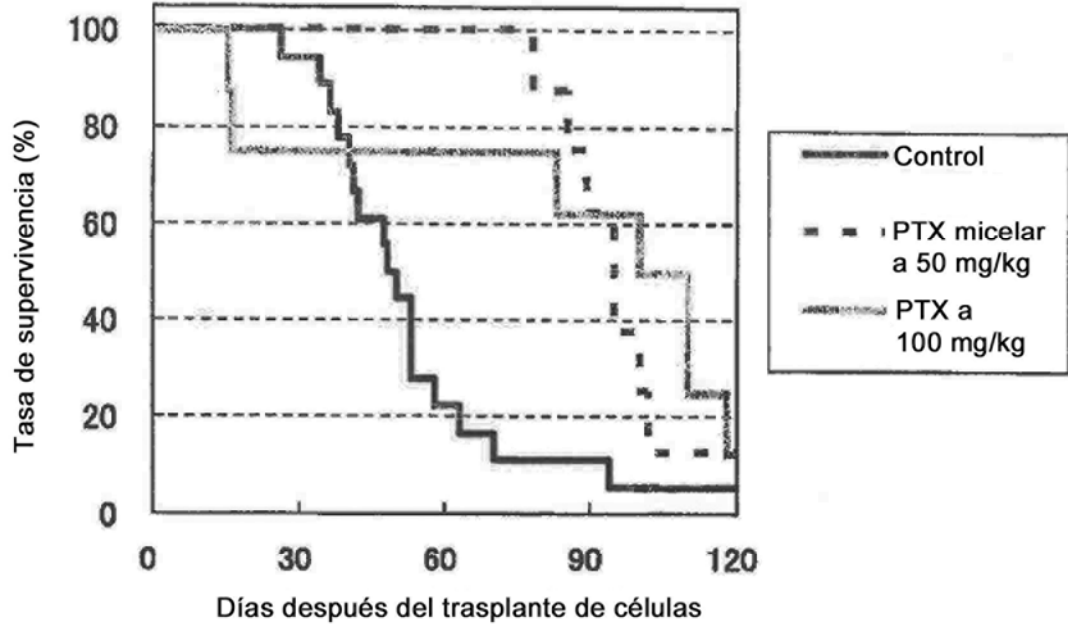


FIG. 4

