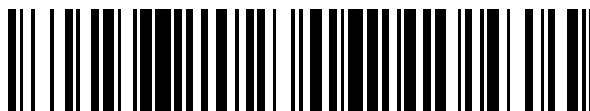


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 173**

51 Int. Cl.:

A61K 38/01 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2007 PCT/EP2007/004914**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO07137871**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2007 E 07764566 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2021012**

54 Título: **Combinación de solución de aminoácidos y un derivado de gelatina para inhibir la absorción renal**

30 Prioridad:

31.05.2006 EP 06076133

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

27.03.2018

73 Titular/es:

**ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS
USA, INC. (100.0%)
2711 Centerville Road, Suite 400
Wilmington, DE 19808, US**

72 Inventor/es:

**DE JONG, MARION;
KRENNING, ERIC, P. y
ROLLEMAN, EDGAR**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 661 173 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

Combinación de solución de aminoácidos y un derivado de gelatina para inhibir la absorción renal

La presente invención se refiere al uso de una solución de un derivado de gelatina en combinación con al menos un aminoácido, si se desea en forma de una sal o derivado de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición para inhibir la absorción renal de sustancias, que son potencialmente dañinas para los riñones, en un ser vivo.

Péptidos marcados con radionucleidos y también anticuerpos monoclonales o sus fragmentos y otros compuestos tales como determinados antibióticos o agentes quimioterapéuticos experimentan una absorción renal y una retención celular no deseadas que conducen a una dosis o concentración de radiación renal elevada. Cantidades incrementadas de proteínas o dosis elevadas de radiación o sustancias tóxicas en los riñones pueden finalmente provocar daño a los riñones.

En la publicación de patente EP 0094378 (WO 01/05383) se ha descrito que la co-administración de sustancias no diana, tales como lisina en combinación con arginina, puede reducir la retención renal no diana de inmunoconjugados, metabolitos de los mismos y otras sustancias que son potencialmente dañinas para los riñones, tal como se define arriba.

Recientemente se publicó por *Vegt et al. [J. Nucl. Med. 47, n° 3 (2006), 432-436, 528-533]* que los expansores de plasma a base de gelatina Gelofusine^R (B. Braun, Alemania) y Haemaccel^R dan como resultado una proteinuria tubular. Dichas soluciones a base de gelatina se utilizan en medicina clínica en choque hemorrágico y séptico para controlar los niveles de presión sanguínea, así como también en la situación post-quirúrgica. Gelofusine es una solución coloidal sintética basada en gelatina derivada de hueso bovino, y puede considerarse como un expansor de plasma basado en gelatina. Haemaccel es una solución coloidal sintética de gelatina degradada reticulada por urea. También se publicó que Gelofusine podría aplicarse con éxito para reducir la absorción renal de octreótido radiomarcado a un nivel equiparable al de lisina. En la actualidad no está claro por qué mecanismo los expansores de plasma basados en gelatina inhiben la absorción renal de octreótido radiomarcado.

Ahora se ha encontrado que una solución de acuerdo con la reivindicación 1 puede ser útil para reducir la absorción renal y la retención de las sustancias según se define arriba, que se eliminan a través de los riñones. La expresión derivado de gelatina debe entenderse que comprende derivados de gelatina que son solubles en agua. Ejemplos adecuados de soluciones acuosas de tales derivados de gelatina son los productos anteriores comercialmente disponibles Gelofusine y Haemaccel. Más específicamente, la combinación de Gelofusine y una lisina puede utilizarse para reducir la retención renal de [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³] octreotato (véase el Ejemplo adjunto). Esto afectaría a los actuales protocolos de radioterapia con radionucleidos peptídicos de forma que se pueden lograr dosis de radiación de tumores más altas sin dañar los riñones. Además, esto puede no solo explicar las combinaciones de L-lisina y Gelofusine, sino también las combinaciones de derivados de gelatina y D-lisina o polilisina, y para combinaciones con una mezcla de una lisina y un segundo aminoácido, seleccionados entre arginina y ornitina; si se desea el aminoácido puede estar en forma de una sal o derivado de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable. La expresión 'una arginina' abarca tanto arginina como ornitina.

En una realización preferida de la combinación anterior, la cantidad del aminoácido está entre 150 y 700 mg por kg de peso corporal, y la cantidad del derivado de gelatina entre 50 y 250 mg por kg de peso corporal del ser.

La invención se refiere, además, a una composición terapéutica para la inhibición de la absorción renal de péptidos radiomarcados utilizados en radioterapia, en un ser vivo, cuya composición comprende uno o más excipientes, soportes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y una combinación de un derivado de gelatina y al menos un aminoácido tal como se definió anteriormente en esta memoria.

La invención se ilustrará ahora mediante el siguientes Ejemplo específico.

Ejemplo 1

Reducción de la absorción renal de [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotato mediante la combinación de gelofusine y lisina según se visualiza por NanoSPECT en ratas

Objetivo: Terapia con radionucleidos del receptor de péptidos (PRRT) utilizando análogos de somatostatina radiomarcados, la absorción renal del compuesto radiomarcado es el principal factor limitante de la dosis. Los aminoácidos cargados positivamente se utilizan ampliamente para reducir esta absorción y para permitir que se administren dosis más altas a los pacientes. Recientemente se demostró que el expansor de plasma basado en gelatina gelofusine era capaz de reducir la absorción renal de dosis diagnósticas de Octreoscan a un nivel equiparable al de lisina. Los autores de la invención estudiaron los efectos de gelofusine y lisina en entornos terapéuticos.

Método: A ratas macho Lewis (5-6 ratas por grupo) se les inyectó 555 MBq [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]octreotato. Para la reducción de la absorción renal, a las ratas se les inyectaron 20 mg de gelofusine, 100 mg de lisina o la

combinación. La absorción renal se midió mediante tomografía computarizada de emisión monofotónica con una cámara multi-orificio de cuatro detectores (NanoSPECT, Bioscan) a las 24 h, 5 y 7 días pi. La absorción renal se cuantificó mediante análisis VOI.

Resultados: a las 24 h pi. la absorción renal de [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato se redujo significativamente tanto por la lisina como gelofusine (37% $\pm$ 6% y 43% $\pm$ 18% de inhibición, respectivamente). La combinación de gelofusine y lisina dio como resultado una inhibición del 65% $\pm$ 11% de la absorción renal ($P < 0,01$ frente a la lisina sola, $P < 0,05$ frente a gelofusine sola). Cinco y siete días pi., los niveles de inhibición eran equiparables a los de 24 h pi.

Conclusión: la absorción renal de rata de análogos de somatostatina radiomarcados puede controlarse durante un período más largo en el mismo animal utilizando SPECT animal. Gelofusine redujo la absorción renal de dosis terapéuticas de [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato a un nivel equiparable al de después de la lisina. La combinación de estos compuestos condujo a una reducción significativamente más fuerte que la que se puede alcanzar con lisina sola o con Gelofusine sola, mientras que una sobredosis de lisina sola no mejoró la reducción de la absorción renal. Durante el experimento con la combinación lisina-gelofusine no se ha observado toxicidad u otro efecto secundario dañino alguno. Esto puede ofrecer nuevas posibilidades en PRRT: Figura 1.

Ejemplo 2

Duplicación de la dosis de gelofusina

En el Ejemplo 1, la dosis fija de Gelofusine fue de 20 mg, que corresponde a 50-100 mg/kg. En la publicación de Vegt et al. (Journal Nuclear Medicine 2006) se aplicó una dosis a seres humanos de 184 mg/kg. Ambas dosis ejercen reducciones de la absorción renal de análogos de somatostatina radiomarcados que son equiparables a los efectos de lisina.

En otro experimento en ratas se probaron los efectos de 20 mg de Gelofusine y 40 mg de Gelofusine sobre la absorción renal de [$^{111}\text{In-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato. La radiactividad del riñón se midió in vivo a las 24 h y 48 h después de la inyección con la cámara de formación de imágenes de pequeños animales, y después del último examen se realizó la determinación ex vivo de la radiactividad de los órganos. Tal como se muestra en la Figura 2, hay una clara tendencia a que la dosis de 40 mg de Gelofusine dé como resultado una mayor reducción de la absorción renal que 20 mg de Gelofusine. Sin embargo, la dosis más alta de Gelofusine dio como resultado un nivel elevado de fosfatasa alcalina, lo que indica daño hepático (Figura 3). Además, no está claro si una dosis doble de Gelofusine tiene un efecto equiparable al del riñón humano. Debe enfatizarse que Vegt et al. (Journal Nuclear Medicine 2006) realizaron sus estudios en seres humanos con una dosis fija de 184 mg/kg, que ya es 2 veces mayor que la dosis aplicada a las ratas: Figuras 2 y 3.

En este estudio en ratas no se observó toxicidad alguna por la combinación de Gelofusine más LysArg o lisina, como lo evidencian las concentraciones normales de potasio, sodio, fosfatasa alcalina y urea (Figura 3). Además, no se observaron cambios histológicos.

Ejemplo 3

Combinación de Gelofusine más lisina

En el Ejemplo 1, se observó que la combinación de Gelofusine más lisina redujo la absorción renal de [$^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato significativamente mejor que la lisina sola.

En aún otro experimento, a las 24 horas después de la inyección de [$^{111}\text{In-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato con o sin Gelofusine (20 mg), o lisina (100 mg) o la combinación de Gelofusine y lisina (20 mg y 100 mg, respectivamente) se midió el contenido de radiactividad del riñón. Tal como se muestra en la Figura 4, la combinación Gelofusine más lisina nuevamente fue significativamente más eficiente en la reducción del contenido renal de [$^{111}\text{In-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato que lisina sola o Gelofusine sola: Figura 4.

Ejemplo 4

Combinación de Gelofusine más lisina + arginina

En otro experimento se realizó el ensayo de la adición de Gelofusine a la solución de LysArg, que es la solución estándar utilizada en la clínica para la protección del riñón durante la terapia con radionucleidos receptores peptídicos, que consiste en 25 gramos de lisina y 25 gramos de arginina, disueltos en litro. El protocolo experimental era idéntico a los experimentos anteriores: la radiactividad del riñón se midió 24 y 48 horas después de la inyección de [$^{111}\text{In-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato con o sin LysArg (1 mL, que consiste en 25 mg de lisina y 25 mg de arginina) o la combinación de Gelofusine (20 mg) más LysArg (1 mL). Nuevamente, la combinación fue significativamente más potente en la inhibición de la absorción renal de [$^{111}\text{In-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$]octreotato que LysArg solo: Figura 5.

Ejemplo 5

Estudio en seres humanos

- 5 La adición de Gelofusine a la infusión estándar aplicada de 25 gramos de lisina + 25 gramos de arginina (LysArg) se investigó durante 4 horas en un paciente que fue tratado con altas dosis de [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotato. Se encontró una reducción del 25% por la combinación Gelofusine + LysArg en comparación con la infusión de LysArg solo. Así pues, existe un beneficio distintivo de la combinación frente a LysArg solo.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una solución de un derivado de gelatina en combinación con al menos un aminoácido, en donde dicho al menos un aminoácido es una lisina, seleccionada de D-lisina, L-lisina y polilisina, o una mezcla de una lisina y un segundo aminoácido, seleccionado de arginina y ornitina, si se desea en forma de una sal o derivado de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición para inhibir la absorción renal de péptidos radiomarcados utilizados en la radioterapia, que son potencialmente dañinos para los riñones, en un ser vivo, en donde el derivado de gelatina es un extendedor de plasma basado en gelatina, en particular Gelofusine^R, y en donde el derivado de gelatina es una solución coloidal sintética de gelatina degradada reticulada con urea, en particular Haemaccel^R.
- 5
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende el al menos un aminoácido en una cantidad de 150 a 700 mg por kg de peso corporal del ser, y la gelatina en una cantidad de 50 a 250 mg por kg de peso corporal del ser.
3. Una composición terapéutica para la inhibición de la absorción renal de péptidos radiomarcados utilizados en radioterapia, que son potencialmente dañinos para los riñones en un ser vivo, composición que comprende uno o más excipientes, soportes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y una combinación de un derivado de gelatina y al menos un aminoácido según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 precedentes.
- 15

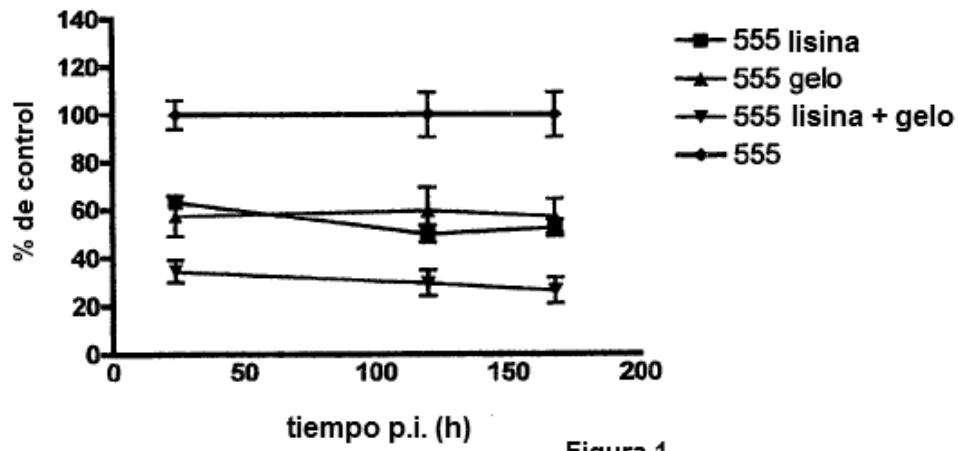


Figura 1

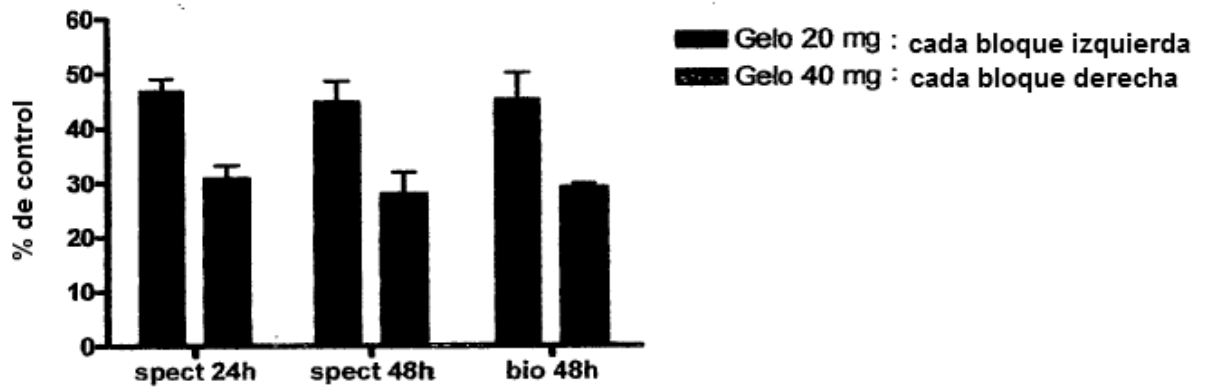


Figura 2

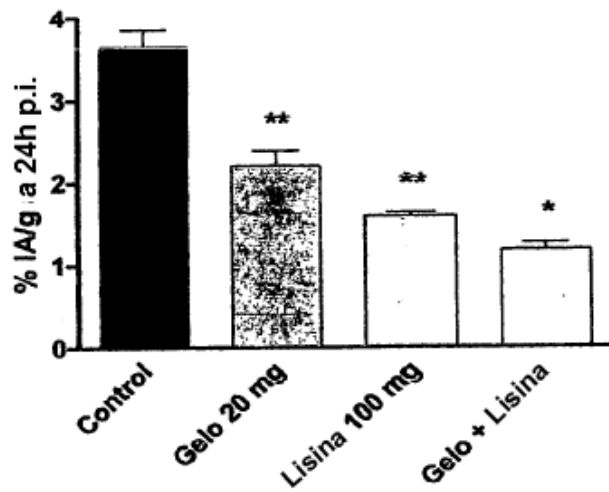


Figura 4

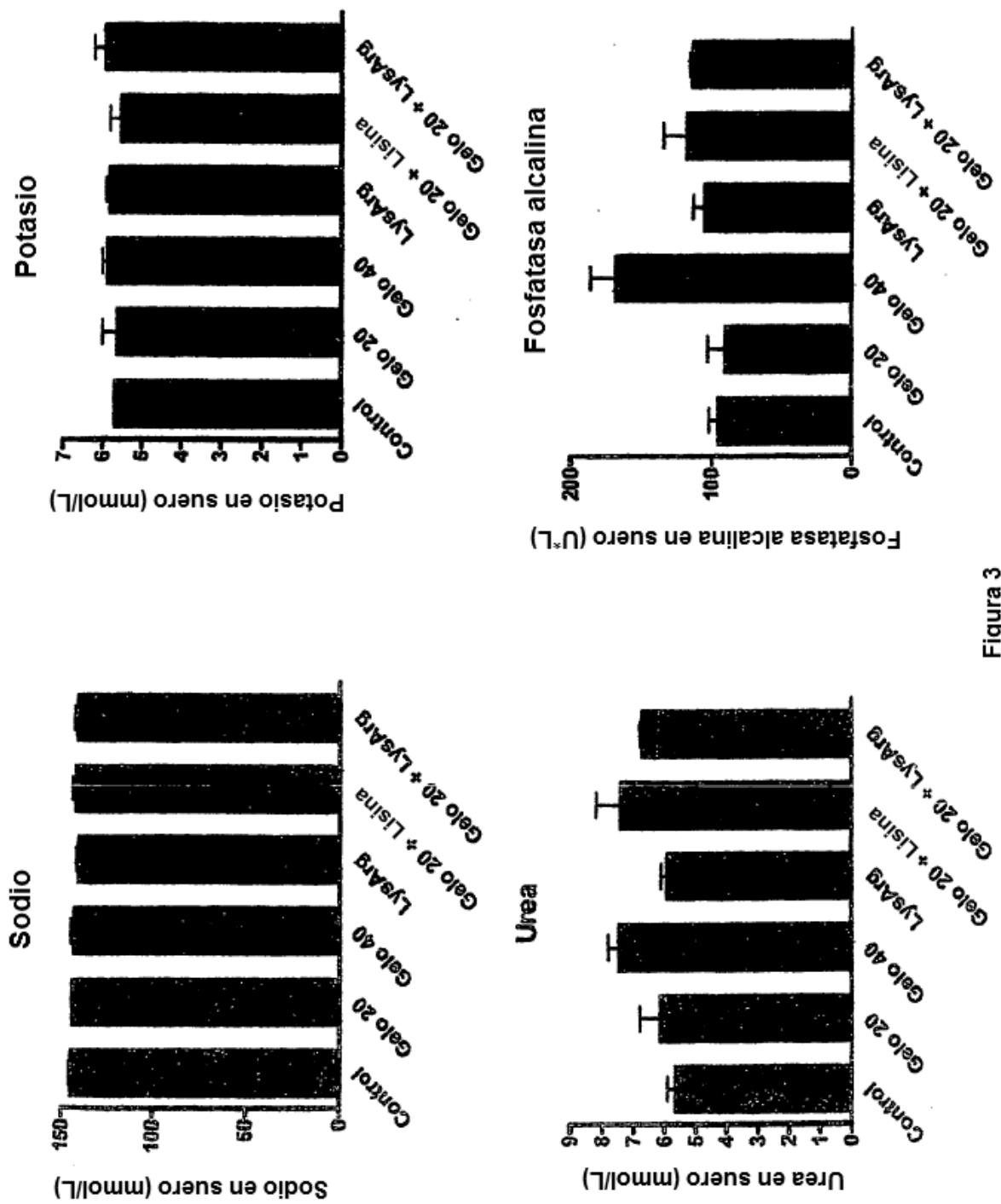


Figura 3

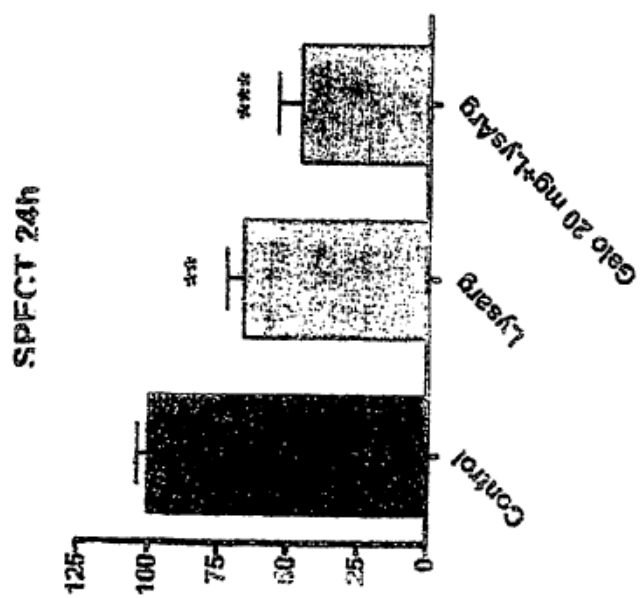
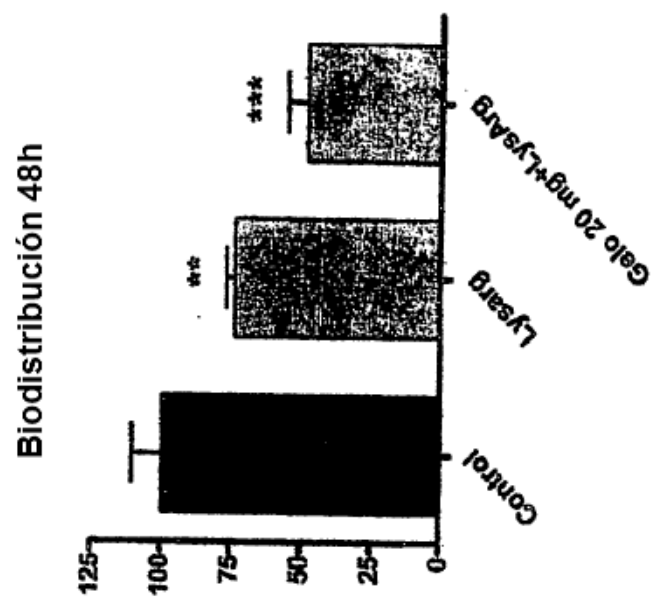


Figura 5