

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 147**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2009 PCT/IB2009/000151**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2010 WO10086681**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2009 E 09785793 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2381932**

54 Título: **Dispositivo intracervicouterino para la liberación de fármacos en el tratamiento locorregional del cáncer cervicouterino**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2018

73 Titular/es:
**FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI (100.0%)
Via Venezian 1
20133 Milano, IT**

72 Inventor/es:
RASPAGLIESI, FRANCESCO

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 692 147 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

Dispositivo intracervicouterino para la liberación de fármacos en el tratamiento locorregional del cáncer cervicouterino

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un dispositivo intrauterino y más específicamente a un dispositivo intracervicouterino (DIC) para la liberación local de fármacos, en particular en el tratamiento del cuello uterino.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a un dispositivo intracervicouterino (DIC), cuya producción e implantación local está diseñada para eliminar los problemas relacionados con la administración sistémica (intravenosa) de determinados fármacos específicos para los tumores del cuello uterino y en particular para reducir sus efectos secundarios sistémicos.

15 Otro objetivo de la presente invención es aumentar la concentración del fármaco en la zona que es el objetivo (cuello del útero, parametrio, ganglios linfáticos) y, así, reducir las dosis de fármaco necesarias para el tratamiento de la enfermedad.

20 El dispositivo de acuerdo con la invención comprende sustancialmente un vástago alargado que se coloca en el conducto cervicouterino, que consiste en un núcleo hueco interior y un recubrimiento que contiene un fármaco de liberación gradual, junto con un primer elemento para bloquear el vástago dentro de la cavidad uterina, colocado en el extremo craneal o superior del vástago, y un segundo elemento de bloqueo colocado dentro de la vagina, contra el ectocérvix, ubicado en el extremo caudal o inferior del vástago.

25 La presente invención se puede aplicar en el campo médico y, en particular, en el sector de dispositivos de tipo médico que pueden implantarse para la administración de fármacos.

30 **Técnica anterior**

Como es sabido, el carcinoma del cuello uterino (CCU) es el segundo tumor ginecológico más frecuente en los países industrializados y la causa principal de muerte en la población femenina de los países en desarrollo.

35 A pesar de la posibilidad de una prevención secundaria eficaz (citología vaginal), cada año los tumores del cuello uterino provocan alrededor de 4800 muertes en los Estados Unidos, mientras que en Italia se registran cada año alrededor de 3700 casos nuevos y 1700 muertes.

40 La cirugía representa el tratamiento de elección en las fases iniciales de la enfermedad, es decir, cuando el tumor está restringido al cuello del útero. En estas fases, puede seguir a la cirugía un tratamiento posoperatorio basándose en diversos factores pronósticos, tales como las dimensiones del tumor y la presencia de alguna metástasis en los ganglios linfáticos.

45 En las fases más avanzadas, la radioterapia combinada con una quimioterapia adecuada se considera actualmente el tratamiento habitual.

La quimioterapia preoperatoria (o neoadyuvante) para el tratamiento del carcinoma del cuello del útero localmente avanzado tiene dos objetivos distintos:

- 50 a) reducir la extensión local de la enfermedad para permitir una cirugía que de otra manera no sería posible;
b) curar cualquier embolia neoplásica que se haya diseminado desde el tumor a partes del cuerpo alejadas del tumor primario.

55 Metanálisis recientes de los estudios aleatorizados publicados hasta la fecha sobre la quimioterapia neoadyuvante han demostrado un beneficio terapéutico significativo de este tratamiento, con una reducción del riesgo de muerte del 36 %.

60 En casi todos los estudios publicados hasta ahora, los fármacos se administran por vía intravenosa y solo en algunos estudios por vía intrarterial. La administración intravenosa de fármacos conduce a la aparición de efectos tóxicos sistémicos que difieren de acuerdo con los fármacos utilizados.

Los principales fármacos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento del CCU son los siguientes, en orden decreciente de importancia (los principales efectos tóxicos se indican entre paréntesis):

- 65 • Cisplatino (náuseas, vómitos, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, mielotoxicidad);
• Taxol (náuseas, vómitos, alopecia, mielotoxicidad);
• Ifosfamida (náuseas, vómitos, mielotoxicidad, nefrotoxicidad);

- Topotecán (náuseas, vómitos, mielotoxicidad);
- Carboplatino (náuseas, vómitos, mielotoxicidad);
- Adriamicina (náuseas, vómitos, alopecia, cardiotoxicidad);
- Irinotecán (náuseas, vómitos, toxicidad gastrointestinal, mielotoxicidad);
- 5 • Gemcitabina (náuseas, vómitos, mielotoxicidad);
- Bleomicina (náuseas, vómitos, toxicidad cutánea, fibrosis pulmonar).

Se ha demostrado que la administración sistémica (intravenosa) de estos fármacos provoca los efectos secundarios descritos anteriormente.

- 10 El documento US 5.224.493 divulga un dispositivo cervicouterino que tiene un vástago y protuberancias radiales. El dispositivo lleva un agente espermicida.

Descripción de la invención

- 15 La presente invención propone proporcionar un dispositivo que pueda eliminar los problemas relacionados con la administración sistémica (intravenosa) de estos fármacos y, en particular, para reducir los efectos secundarios sistémicos.

- 20 Otro objetivo es aumentar las concentraciones del fármaco en la zona que es el objetivo (cuello del útero, parametrio, ganglios linfáticos) y, así, reducir las dosis de fármaco necesarias para el tratamiento de la enfermedad.

Estos objetivos se logran mediante la invención, que propone un dispositivo intrauterino de liberación lenta del fármaco, que presenta las características de la reivindicación 1 adjunta independiente.

- 25 Las realizaciones ventajosas de la invención se describen en la reivindicación dependiente.

El dispositivo de acuerdo con la invención comprende sustancialmente:

- 30 - un vástago alargado a colocar en el conducto cervicouterino, preferentemente con forma cilíndrica y que comprende un núcleo hueco interior fabricado de material plástico recubierto con una capa de polímero o un material similar, que contiene el principio activo, que tiene la capacidad de determinar la liberación local lenta del fármaco seleccionado;
- un primer elemento para bloquear el vástago y colocarlo dentro de la cavidad uterina, que consiste en un balón de silicona ubicado en el extremo craneal o superior del vástago y en comunicación con su cavidad interna;
- 35 - un segundo elemento de bloqueo colocado dentro de la vagina, contra el ectocérvix, ubicado en el extremo caudal o inferior del vástago y en comunicación con su cavidad interna;
- un tubo de conexión con un conector convencional para jeringas desechables en su extremo libre y en comunicación con el elemento de bloqueo craneal/vástago alargado/sistema de elemento de bloqueo caudal.

- 40 Este segundo elemento de bloqueo tiene la forma de un balón si el dispositivo es intracervicouterino, es decir, con liberación del principio activo únicamente dentro del conducto cervicouterino, o en forma de una copa fabricada de material plástico con la parte cóncava en contacto con el ectocérvix recubierta con una capa de polímero o de un material similar para la liberación gradual del principio activo si el dispositivo es tanto ecto- como intracervicouterino.

- 45 Ventajosamente, el núcleo hueco es de entre 2 y 3 cm de longitud y de entre 2,0 y 3,5 mm de diámetro, mientras que el diámetro de la capa de recubrimiento varía entre 3,0 y 6,0 mm. El diámetro de los balones, inflados con agua y/o aire, es de entre 3,0 y 3,5 mm, mientras que el diámetro de la copa recubierta varía entre 1,5 y 5,0 cm.

- 50 Los posibles usos del dispositivo de acuerdo con la invención en el tratamiento de tumores del cuello uterino incluyen:

- carcinoma del cuello uterino en estadio Ia2-Ib1: para reducir la naturaleza invasiva de la cirugía y hacer posible, en algunos casos, preservar el órgano (tratamiento conservador) y mantener la función reproductiva;
- carcinoma del cuello uterino en estadio Ib2-II: quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical;
- 55 • carcinoma del cuello uterino en estadio Ib2-IV: quimioterapia asociada con radioterapia.
- El dispositivo también se puede utilizar para fines anticonceptivos. En este caso, el dispositivo estará diseñado para liberar sustancias dentro del conducto cervicouterino que pueden bloquear la movilidad de los espermatozoides o provocar la muerte celular.

60 Descripción de los dibujos

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes al leer la siguiente descripción de una realización de la invención, proporcionada como un ejemplo no vinculante, con la ayuda de los dibujos adjuntos, en los que:

- 65 - la figura 1 es una vista esquemática del dispositivo de acuerdo con la invención, en una primera realización, diseñado para la liberación intracervicouterina de fármacos (tumores del conducto cervicouterino - uso con fines

anticonceptivos), y en su posición de trabajo;

- la Fig. 2 es un esquema detallado del vástago del dispositivo mostrado en la Fig. 1;
- la Fig. 3 es una sección transversal ampliada del vástago del dispositivo mostrado en la Fig. 1;
- la Fig. 4 es una vista esquemática del dispositivo de acuerdo con la invención, en una segunda realización, diseñado para la liberación ecto-endocervicouterina de fármacos (tumores del ectocérvix), en su posición de trabajo;
- la Fig. 5 muestra una vista detallada del dispositivo mostrado en la Fig. 4.

Descripción de una realización de la invención

Con referencia a estas figuras y, por el momento, en particular a las figuras 1, 2 y 3, se describe brevemente la primera realización del dispositivo de acuerdo con la invención.

Este dispositivo, indicado globalmente con el número de referencia 1, comprende un vástago 2 alargado, preferentemente cilíndrico, que consiste en un núcleo interno 3 hueco, fabricado por ejemplo de material plástico, y un recubrimiento de polímero o un material 4 similar que tenga la capacidad de liberar de forma gradual un fármaco contenido en él.

En el extremo libre del vástago 2, que se denominará el extremo craneal o superior, hay un elemento de bloqueo 5 que consiste en un balón de silicona inflable, cuya cavidad se comunica con la cavidad interna 6 del núcleo 3 del vástago 2.

En el otro extremo del vástago 2, que se denominará el extremo caudal o inferior, hay un segundo elemento de bloqueo 7, también en forma de un balón de silicona inflable y que también comunica con la cavidad interna 6 del núcleo 3 del vástago.

El balón 7 está unido a un tubo de conexión 8 equipado con una válvula de retención 9 y, en su extremo libre 10, un conector convencional para jeringas desechables para inflar los balones 5 y 7 con agua y/o aire.

El núcleo 3 tubular es de entre 2 y 3 cm de longitud y de entre 2,0 y 3,5 mm de diámetro, mientras que el diámetro del recubrimiento 4 que contiene el principio activo varía entre 3,0 y 3,5 mm. El diámetro de los balones 5 y 7 inflados puede variar entre 3 y 6 mm.

La figura 1 es una vista esquemática del dispositivo intracervicouterino mostrado en la figura 2 en posición.

En particular, esta figura esquematiza las partes esenciales de los órganos reproductivos femeninos: la vagina 11, la cavidad uterina 12, los ovarios 13, las trompas de Falopio 14, el conducto cervicouterino 15, el ectocérvix 16.

Como se puede observar, el dispositivo 1 se coloca de tal forma que el vástago 2 alargado se sitúa en el conducto cervicouterino con el primer balón 5 de bloqueo dentro de la cavidad uterina y el segundo balón 7 de bloqueo dentro de la vagina 11, contra el ectocérvix 16. En la figura 1, los balones 5 y 7 se muestran ya inflados para mantener el dispositivo en posición de forma firme, para la liberación gradual dentro del conducto cervicouterino del fármaco contenido en el recubrimiento 4 del vástago 2. La cavidad 3 del vástago 2 permite el paso de la sangre menstrual cuando el dispositivo está en su lugar.

A continuación, en cuanto a las figuras 4 y 5, se describe la segunda realización del dispositivo de acuerdo con la invención, estando este diseñado para la liberación ecto-endocervicouterina de fármacos para curar tumores del ectocérvix.

En la siguiente descripción, se utilizarán los mismos números de referencia para distinguir los mismos o correspondientes elementos, con respecto a la primera realización.

Como se puede observar en la figura 5, el dispositivo de acuerdo con la invención, indicado globalmente otra vez con el número de referencia 1, se diferencia del dispositivo mostrado en la figura 2 simplemente en la forma del segundo elemento de bloqueo 7, el cual, en lugar de consistir en un balón inflable, consiste en una copa 71 fabricada de plástico, silicona u otro material, recubierta en su superficie cóncava orientada hacia el vástago 2 con un disco 72 que también es cóncavo y está fabricado de un material polimérico o similar, que tiene la capacidad de determinar la liberación local lenta del fármaco escogido, al igual que el recubrimiento 4 del vástago 2.

Las dimensiones del dispositivo 1 mostrado en la figura 5 corresponden a las del dispositivo mostrado en la figura 2, variando el diámetro del disco 72 que contiene el principio activo entre 1,5 y 5 cm.

El tubo de inflado 8 pasa a través de la copa 71 y, también en este caso, se comunica con la cavidad interna 6 del núcleo 3 del vástago 2, como se puede observar en la figura 3, que se copió de la página anterior por comodidad.

La figura 4, que es casi la misma que la figura 1, muestra en su lugar al dispositivo ilustrado en la figura 5.

Como se puede observar, la superficie cóncava del disco 72 polimérico del segundo elemento de bloqueo 7 entra en contacto con el ectocérvix, determinando una liberación gradual del fármaco que contiene en esta zona, además de la liberación en el conducto cervicouterino por parte del recubrimiento del vástago 2.

- 5 Se enumeran a continuación algunas de las sustancias terapéuticas que se pueden usar con el dispositivo de acuerdo con la invención:

1. Fármacos de quimioterapia.

- 10 Cisplatino, Carboplatino, Taxol, Taxotere, Topotecán, Irinotecán, Adriamicina, Gemcitabina, Bleomicina, Ifosfamida, Vinorelbina, 5 Fluorouracilo, VP 16, Metrotrexato, Mitomicina C, Vincristina, Vinblastina.

2. Fármacos para "terapia dirigida".

- 15 El progreso de la biología molecular, que culminó con la secuenciación completa de los tres mil millones de bases del genoma humano, ha abierto una nueva era para la oncología molecular al proporcionar un método totalmente nuevo para el tratamiento del cáncer. Sobre la base de la evidencia de que muchos de los productos proteicos de los oncogenes o genes supresores son portadores de "información", el análisis sistemático de la expresión distinta de estos genes en tejidos normales con respecto a los que se desarrollan en tejidos tumorales (es decir, el enfoque de la genómica funcional) se ha convertido en una de las estrategias universalmente más utilizadas para el descubrimiento de los circuitos moleculares implicados en fenómenos proliferativos descontrolados. Al conocer muchos de los sucesos moleculares que están alterados en determinados tipos de tumores, la investigación farmacológica y los estudios farmacogenómicos ya hacen posible identificar y diseñar fármacos dirigidos que, solos o en combinación con quimio-, radio- u hormonoterapia, atacan a las moléculas alteradas y no solo a las proliferativas, haciendo posible en algunos casos - por el momento limitados - combatir al tumor de forma directa.

3. Compuestos para radioinmunoterapia.

- 30 Los anticuerpos monoclonales (Acm) se dirigen contra un antígeno específico expresado en las células neoplásicas; algunos Acm están enlazados a una molécula radioactiva (isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, yodo 131, itrio 90, etc.) que actúa de forma directa sobre la célula neoplásica. Actualmente se están realizando muchos estudios, que tienen como objetivo ampliar y sintetizar nuevas aplicaciones.

4. Compuestos radiomarcados para su posible uso en las técnicas de identificación de ganglios linfáticos centinela.

- 40 Obviamente, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas anteriormente e ilustradas en los dibujos adjuntos. Pueden realizarse numerosas modificaciones específicas que están dentro de la experiencia de los técnicos que trabajan en este campo, sin apartarse del alcance de la invención, definido por las reivindicaciones adjuntas.

5. Uso del dispositivo intracervicouterino para la anticoncepción.

- 45 El material polimérico del dispositivo se puede utilizar para la liberación local de sustancias con un efecto espermicida. En este caso, el dispositivo se puede usar como un anticonceptivo que puede, sin sustancias de tipo hormonal, tener un notable efecto anticonceptivo, impidiendo que los elementos celulares del esperma (espermatozoides) alcancen las trompas y fertilicen el óvulo.

- 50 La invención se describe anteriormente con referencia a una realización preferente. No obstante, está claro que la invención es susceptible a numerosas variaciones que se encuentran dentro de su alcance, dentro del marco de los equivalentes técnicos.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo intrauterino y más específicamente un dispositivo intracervicouterino (DIC) para la liberación local de fármacos en el tratamiento locorregional de tumores del cuello uterino, que comprende:
- 5 un vástago alargado (2) configurado para ser colocado en el conducto cervicouterino (15), consistiendo este vástago en un núcleo interno (3) hueco para permitir el paso de la sangre menstrual cuando el dispositivo está en su lugar y un recubrimiento (4) configurado para una liberación gradual de fármaco;
- 10 un primer elemento (5) unido al vástago para bloquear el vástago (2) dentro de la cavidad uterina (12) y situado en el extremo craneal o superior; en donde el primer elemento de bloqueo (5) tiene la forma de un balón de silicona inflable que se comunica con la cavidad (6) del núcleo interno (3) del vástago (2), inflándose el balón (5) mediante un tubo de conexión (8) que pasa a través del segundo elemento de bloqueo (7) y se comunica con la cavidad (6); y
- 15 un segundo elemento de bloqueo (7, 71) unido al vástago y configurado para ser situado dentro de la vagina (11), contra el ectocérnix (16), ubicado en el extremo caudal o inferior del vástago (2).
2. Un dispositivo intrauterino y más específicamente un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el segundo elemento de bloqueo (7) es también un balón de silicona inflable.
- 20 3. Un dispositivo intrauterino y más específicamente un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el segundo elemento de bloqueo (7) comprende una copa (71) recubierta en su superficie cóncava orientada hacia el vástago (2) con un disco (72) que también es cóncavo y está configurado para una liberación gradual de fármaco.
- 25 4. Un dispositivo intrauterino y más específicamente un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el núcleo (3) del vástago (2) y la copa (71) del segundo elemento de bloqueo están fabricados de plástico.
- 30 5. Un dispositivo intrauterino y más específicamente un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el recubrimiento (4) del vástago (2) y el recubrimiento (72) del segundo elemento de bloqueo configurados para una liberación gradual de fármaco están fabricados de un material polimérico o similar.
- 35 6. Un dispositivo intrauterino y más específicamente un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el vástago (2) tiene una forma sustancialmente cilíndrica y **por que** el vástago (2) tiene entre 2 y 3 cm de longitud, teniendo el núcleo interno (3) un diámetro de entre 2,0 y 3,5 mm, mientras que el recubrimiento (4) varía entre 3,0 mm y 3,5 mm de diámetro.
- 40 7. Un dispositivo intrauterino (DIU) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el diámetro de los primer (5) y segundo (7) balones varía, cuando están inflados, entre 3 y 6 mm y **por que** el diámetro del disco (72) del segundo elemento de bloqueo (7) varía entre 1,5 y 5,0 cm.
- 45 8. Un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el tubo de conexión (8) está equipado con una válvula de retención (9) diseñada para permitir la entrada pero no la filtración de fluido, agua y/o aire de inflado, en la cavidad (6) del núcleo (3), opcionalmente, en donde el tubo (8) está equipado en su extremo libre (10) con un conector convencional para jeringas desechables o similar.
- 50 9. Un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 anteriores, **caracterizado por que** el fármaco es un fármaco para terapia dirigida o un fármaco de quimioterapia tal como Cisplatino, Carboplatino, Taxol, Taxotere, Topotecán, Irinotecán, Adriamicina, Gemcitabina, Bleomicina, Ifosfamida, Vinorelbina, 5 Fluorouracilo, VP 16, Metrotrexato, Mitomicina C, Vincristina, Vinblastina.
- 55 10. Un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el fármaco es un compuesto para radioinmunoterapia o un compuesto radiomarcado para su posible uso en las técnicas para la identificación de ganglios linfáticos centinela.
- 60 11. Un dispositivo intracervicouterino (DIC) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el fármaco del dispositivo es un espermicida.

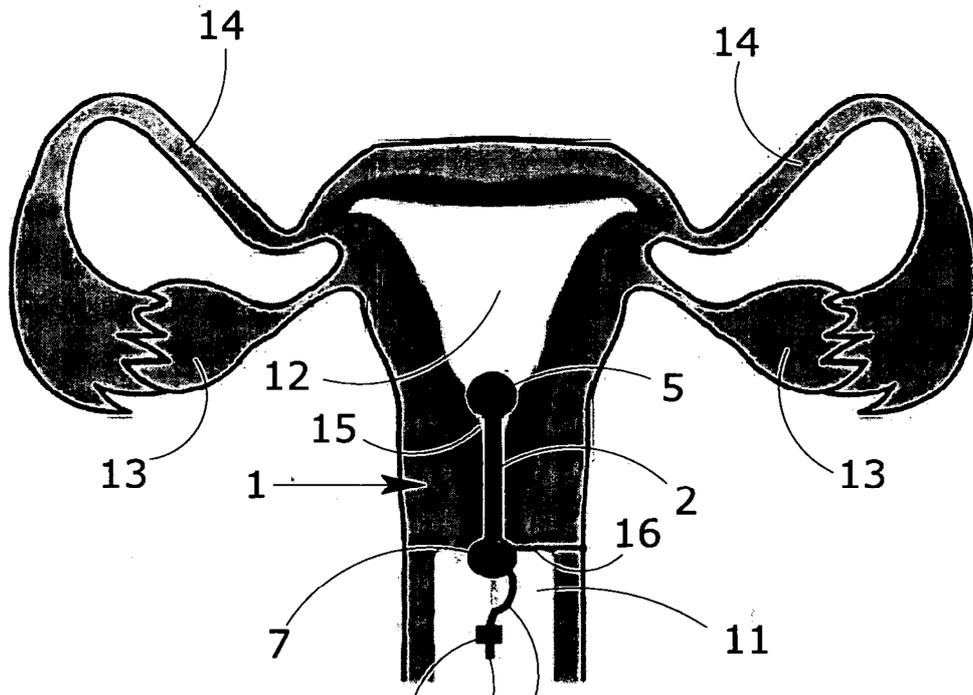


Fig. 1

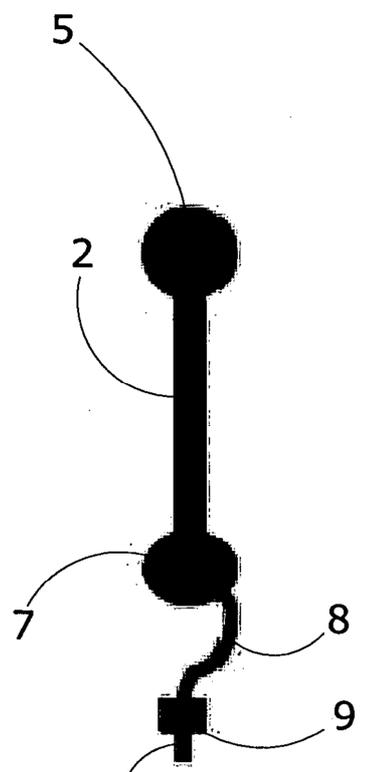


Fig. 2

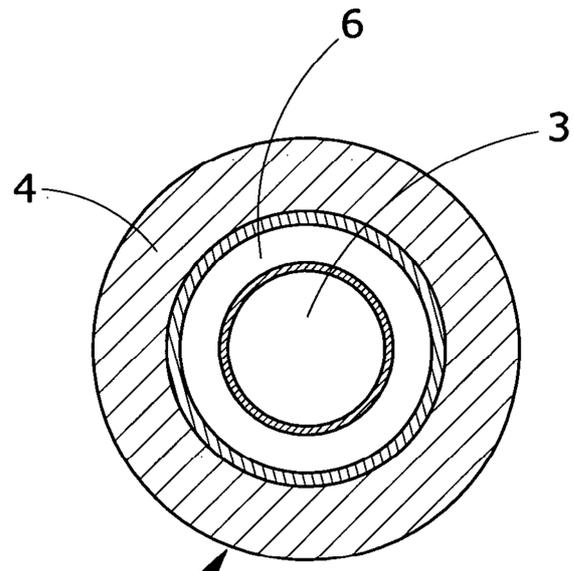


Fig. 3

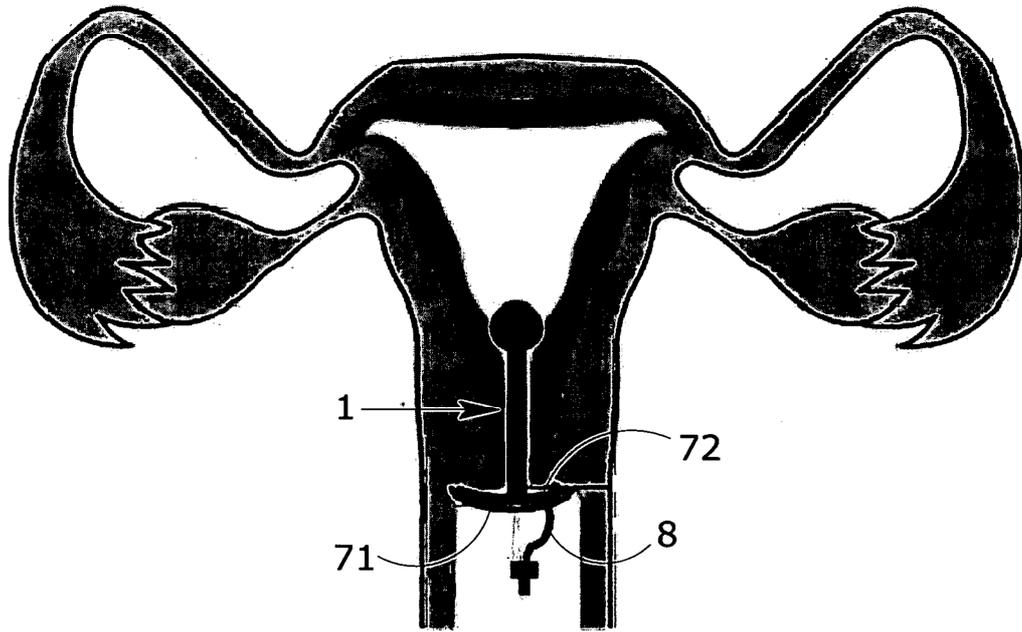


Fig. 4

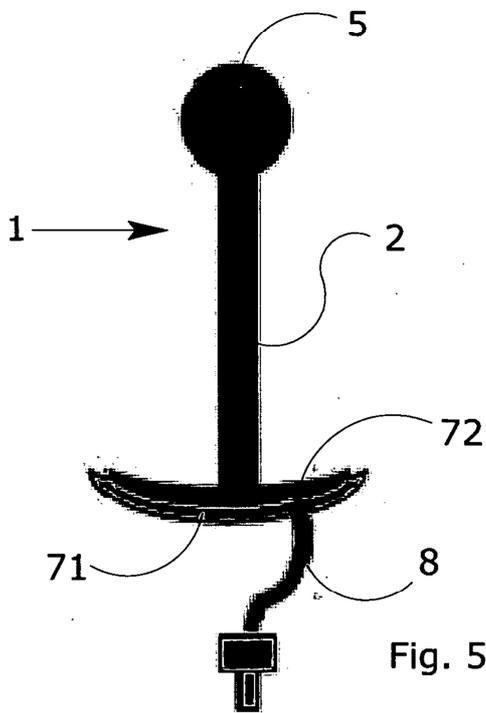


Fig. 5

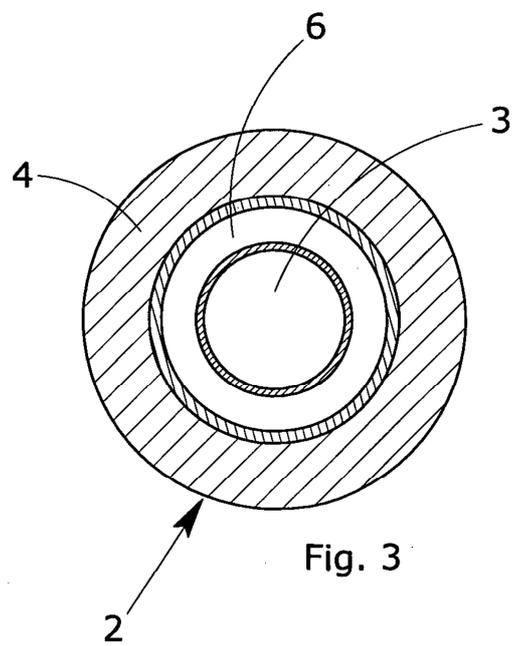


Fig. 3