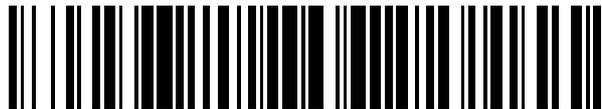


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 965**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2012 PCT/US2012/028412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12122444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2012 E 12755115 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 2710137**

54 Título: **Una combinación de rosa de bengala y anticuerpo anti-CTLA4 para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

10.03.2011 US 201161451395 P

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

13.02.2019

73 Titular/es:

**PROVECTUS PHARMATECH, INC. (50.0%)
10025 Investment Drive, Suite 250
Knoxville, Tennessee 37932, US y
PFIZER INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**EAGLE, CRAIG J.;
DEES, H. CRAIG;
WACHTER, ERIC A. y
SINGER, JAMIE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 699 965 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**Una combinación de rosa de bengala y anticuerpo anti-CTLA4 para su uso en el tratamiento del cáncer****5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a los campos de la oncología y, por lo tanto, a regímenes terapéuticos mejorados.

10 Antecedentes de la invención

10 Los enfoques farmacológicos para el tratamiento del cáncer tradicionalmente se han basado en el uso de diversas sistémicas de agente único (monoterapias). Un ejemplo arquetípico es la quimioterapia, que utiliza medicamentos ampliamente citotóxicos que se dirigen a células que se dividen rápidamente, incluyendo agentes alquilantes como la dacarbazina (DTIC) o la temozolomida (TMZ), o inhibidores mitóticos como el paclitaxel, para inhibir o destruir las células de crecimiento rápido típicas del cáncer. Es posible que los tumores no respondan completamente a dicha monoterapia, ya sea debido a su alta toxicidad sistémica colateral que requiere dosis más bajas, incluso sub-terapéuticas, o al desarrollo de resistencia tumoral que evite la actividad del agente de monoterapia. Se han desarrollado estrategias de quimioterapia más avanzadas que se basan en el uso de múltiples agentes en una terapia combinada que simultáneamente atacan el tumor por múltiples vías bioquímicas. Muchos de estos regímenes, tal como la combinación de doxorubicina, bleomicina, vblastina y DTIC para el linfoma de Hodgkin, se han desarrollado a través de pruebas empíricas. Debido a las limitaciones inherentes de sus componentes farmacológicos individuales, tales enfoques siguen siendo relativamente inespecíficos con alta morbilidad, lo que permite un margen considerable para la mejora en términos de eficacia y seguridad.

25 La elección como diana de cánceres basándose en su expresión de manera anormalmente alta selectiva de ciertos receptores de la superficie celular o la dependencia de señales específicas o vías metabólicas, en particular vías aberrantes presentes en ciertos cánceres, proporciona otro punto de ataque. Por ejemplo, se ha encontrado que algunos cánceres albergan mutaciones en ciertas proteínas quinasa, tales como las codificadas por el gen B-Raf de la serina/treonina-proteína quinasa (BRAF), que están involucradas en la señalización celular y el crecimiento hiperproliferativo, sirviendo así al papel de oncogén. La elección como diana de estas vías a través del uso de inhibidores ha demostrado ser atractiva, al menos inicialmente, para controlar los cánceres evitando la señalización oncolítica. Un enfoque similar basado en la elección como diana de la expresión anormalmente alta de ciertos receptores, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proporciona la base para amortiguar la actividad oncolítica de estos receptores, por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos contra los receptores elegidos como diana (o mediante el uso de agentes que inhiben la señalización estimulada por estos receptores). Desafortunadamente, como en el caso de la quimioterapia convencional, estos receptores y vías pueden desempeñar importantes funciones fisiológicas periféricas al tumor, lo que lleva a toxicidad después de su elección como diana, mientras que las células diana también pueden desarrollar resistencia al aprovechar procesos bioquímicos alternativos o proliferar mediante la selección de subpoblaciones clonales de células tumorales resistentes. Por lo tanto, los desafíos planteados por estos tipos de terapias dirigidas son sustancialmente similares a los planteados por la quimioterapia convencional.

45 En un número creciente de indicaciones oncológicas, ahora está claro que los tumores cancerosos emplean varios métodos para evadir la detección como tejido aberrante y para reducir la competencia del sistema inmunológico, evitando así la posible identificación y destrucción por el sistema inmunitario del paciente. Como consecuencia, se han desarrollado varios enfoques para mejorar la capacidad del sistema inmunitario del paciente para detectar y destruir los cánceres. Por ejemplo, los anticuerpos anti-CTLA-4 (antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos) ipilimumab y tremelimumab están diseñados para contrarrestar la regulación negativa del sistema inmunitario al bloquear la actividad de CTLA-4 y, por lo tanto, aumentar la respuesta de las células T contra el cáncer. Los enfoques alternativos pueden utilizar agentes que estimulen ciertos componentes del sistema inmunitario (es decir, regulación al alza), incluida la administración de citoquinas no específicas (tales como la interleucina 1, 2 o 6, "IL-1", "IL-2" o "IL -6"; interferón alfa o gamma, "IFN- α " e "IFN- γ "; y el factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, "GM-CSF"), o que intentan provocar una respuesta inmunitaria específica del tumor a ciertos antígenos tumorales, tales como las vacunas de células dendríticas y anticuerpos contra antígenos tumorales específicos e incluso la terapia adoptiva de células T. Otros enfoques han intentado provocar una respuesta sistémica después de la inoculación repetida a los tumores de ciertos agentes inunoestimulantes, tales como una vacuna intralesional que contiene un virus del herpes oncolítico que codifica GM-CSF o un plásmido que codifica el antígeno leucocitario humano B7 y un agente de microglobulina beta-2 diseñado para expresar antígenos de clase I alogénicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Por diversos motivos incluyendo, pero sin limitarse a, la toxicidad sistémica potencial de estos agentes inmunomoduladores, la expresión diferencial de los grupos seleccionados o la capacidad de respuesta de las subpoblaciones clonales, el aumento de la carga tumoral durante la inducción de la terapia y el desarrollo de resistencia contra el modo de ataque seleccionado, los regímenes actuales pueden no dar como resultado una respuesta inmunitaria tan robusta como se desee, lo que nuevamente permite un margen considerable de mejora en términos de eficacia y seguridad.

Por ejemplo, Jure-Kunkel and Lee (documento WO 2010/014784) han propuesto la combinación de agentes inmunomoduladores sistémicos con agentes de quimioterapia sistémica o inhibidores de quinasa, sin embargo, existen datos limitados para determinar si dicho enfoque será clínicamente significativo. En principio, este enfoque combina las características de la terapia dirigida (utilizando quimioterapia o un inhibidor metabólico) con la inmunomodulación en una terapia combinada, y como es el caso de la terapia combinada quimioterapéutica convencional, proporciona un medio para atacar el cáncer simultáneamente a través de varias rutas diferentes, incrementando de ese modo la potencia al mismo tiempo que se reduce la probabilidad de resistencia. Dado que las consecuencias inmunológicas de la quimioterapia pueden contrarrestar al menos parcialmente la actividad del inmunomodulador, y que sus respectivos efectos adversos sistémicos pueden ser aditivos o sinérgicos, tal combinación de modalidades tiene importantes deficiencias potenciales. Si bien no es el tema de Jure-Kunkel y Lee, las terapias dirigidas cuando se combinan con agentes inmunomoduladores también pueden tener estos efectos negativos. Quizás lo más importante es que estas combinaciones potenciales no parecen ofrecer una potencia tumoricida aditiva o sinérgica en términos de beneficio inmunológico, ya que no se puede esperar que la quimioterapia ni la elección como diana de genes metabólicos o aberrantes activen significativamente una respuesta inmunitaria antitumoral, mientras que es igualmente improbable que el direccionamiento anti-CTLA 4 propuesto aumente la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia asociada o al enfoque específico del tumor. La posibilidad de una mayor carga tumoral durante la inducción de la terapia inmunomoduladora complica aún más el panorama, lo que aumenta la posibilidad de que la enfermedad progrese a un estado avanzado inaceptable durante las fases iniciales del régimen.

Para complicar aún más el desafío terapéutico, los tumores que se reducen gradualmente durante un largo período de tiempo y liberan lentamente sustancias tumorales inmunorreactivas en respuesta a cualquiera de estas terapias sistémicas convencionales pueden no activar una respuesta protectora potente y, en cambio, pueden facilitar una reducción de la inmunidad antitumoral. Este fenómeno es similar al de las terapias subyacentes de baja dosis para las alergias, en las que el anfitrión se expone repetidamente a bajas dosis de material antigénico durante un período prolongado, lo que provoca una tolerancia al hacer que el sistema inmunitario identifique estos antígenos "de fondo" persistentes como "propios" (es decir, una parte normal del anfitrión). De manera similar, la liberación lenta y baja de antígenos tumorales al sistema inmunitario en respuesta a muchas terapias sistémicas puede engañar al sistema inmunitario para que se adapte a los antígenos tumorales, reduciendo o anulando la posible respuesta antitumoral, prolongando potencialmente la supervivencia del tumor, y permitiendo la propagación metastásica continua.

Una clase alternativa de terapias se basa en la restricción física del suministro de la modalidad terapéutica al tejido enfermo. Estas terapias localizadas intentan maximizar la potencia de la terapia dentro del tejido tumoral al tiempo que reduce la exposición sistémica. Los enfoques incluyen la alteración física o química de los tumores mediante métodos intralesionales, tal como la terapia de inyección percutánea de etanol (PEIT) y la ablación por radiofrecuencia (RF), y la administración locorregional de agentes citotóxicos potentes, tales como la perfusión de extremidades aisladas (ILP), la infusión de extremidades aisladas (ILI) o la perfusión hepática percutánea (PHP), con melfalán (un agente alquilante) o agentes similares. Si bien estos enfoques a menudo son bastante eficaces para maximizar la actividad farmacológica contra el tumor tratado, generalmente han mostrado muchas de las mismas limitaciones de las terapias sistémicas debido a las deficiencias inherentes de la modalidad terapéutica subyacente, incluyendo la especificidad limitada para el cáncer elegido como diana con toxicidad locorregional significativa y un impacto mínimo sobre la enfermedad sistémica, en particular para aquellos enfoques que no tienen un mecanismo para la estimulación inmunitaria contra el tumor tratado.

El uso de agentes citotóxicos específicos del cáncer suministrados por vía intralesional (IL) (es decir, quimioablación IL) es un nuevo enfoque híbrido que ha sido descrito por uno o más de los autores de la presente invención (por ejemplo, en el documento US 7.648.695, el documento USSN 11/951.800 (publicado como US2008/0118567) y el documento USSN 12/315.781 (publicado como US2009-0117199). Este enfoque maximiza la eficacia local contra los tumores en los que se realiza la inyección al tiempo que minimiza la exposición sistémica del paciente al agente inyectado y el potencial resultante de efectos adversos sistémicos. Uno o más de los autores de la presente invención han demostrado que el uso de IL de una cierta clase específica de agente (por ejemplo, ciertas formulaciones de ciertos xantenos halogenados, ilustradas por una solución al 10% (p/v) de rosa de bengala disódica en solución salina, denominada "PV-10" y sometidos a pruebas clínicas para el tratamiento de melanoma metastásico, carcinoma de mama y carcinoma hepatocelular) pueden provocar no solo una ablación altamente específica de la lesión en la que se realiza la inyección sino también una respuesta inmunitaria antitumoral ("efecto espectador") que puede aumentar la eficacia local en el tumor en el que se realiza la inyección y conducen a regresión espontánea de tumores en los que no se realiza la inyección. La evidencia no clínica indica que se pueden expresar niveles altos de granulocitos (tales como basófilos, eosinófilos y mastocitos) en el tejido que rodea los tumores, lo que indica que el anfitrión está intentando desarrollar una respuesta inmunitaria no específica al tejido tumoral. El tratamiento de los tumores con PV-10 puede conducir a la modulación de esta respuesta a una que sea más específica y efectiva (por ejemplo, mediante el reclutamiento de linfocitos infiltrantes de tumores mononucleares, TIL o macrófagos en y alrededor del tumor). Es probable que la interrupción tumoral aguda resultante de la quimioablación IL con PV-10 libere antígenos tumorales intactos secuestrados a las células presentadoras de antígenos locales (APC), facilitando la modulación de la respuesta inmunitaria y la presentación de dianas

antigénicas apropiadas a las células T y B. La destrucción colateral de los granulocitos que rodean el tumor puede precipitar la liberación de quimiocinas y la inflamación local, y puede desempeñar un papel coadyuvante en la promoción de la respuesta antitumoral específica. La destrucción in situ del tumor en el que se realiza la inyección asegura la presentación de antígenos tumorales en su contexto natural, maximizando así la respuesta potencial del sistema inmunitario al tumor tratado y a los tumores que llevan la misma firma inmunológica. Dado que la respuesta inmunitaria es proporcional a la intensidad y duración del daño al anfitrión, la exposición aguda lograda a través de la quimioablación IL es inmunológicamente ventajosa con respecto al daño de menor intensidad producido por una terapia sistémica que se extiende durante una larga duración, y esta exposición aguda vacuna potencialmente al paciente contra el tumor tratado.

La ablación aguda del tumor en el que se realiza la inyección también reduce rápidamente la carga tumoral, que puede aumentarse inyectando todos o una fracción sustancial de los tumores de un paciente, ya sea en una sola sesión de tratamiento o en una serie de tratamientos fraccionados durante un período de días o semanas. Esto puede reducir el nivel de supresión inmunológica ejercida por la masa tumoral del paciente, lo que lleva a una mejor capacidad de su sistema inmunológico para organizar un ataque exitoso contra el tejido tumoral restante. La idoneidad inherente de la quimioablación IL para uso contra lesiones cancerosas grandes o múltiples, cuando está presente, puede mejorar aún más el resultado al facilitar la inoculación in situ contra subpoblaciones clonales potencialmente distintas en diferentes tumores (o incluso dentro de tumores individuales) que pueden surgir durante el crecimiento y la metástasis tumorales.

Si bien la quimioablación IL supera muchas de las deficiencias de las modalidades terapéuticas anteriores (por ejemplo, al lograr una rápida reducción de la carga tumoral, maximizar la exposición aguda a antígenos tumorales intactos en un contexto apropiado y ofrecer un potencial mínimo de efectos adversos sistémicos) uno o más de los autores de la presente invención han descubierto que puede no ser ideal para todos los casos de cáncer, en particular ciertos casos avanzados que tienen tumores de proliferación rápida, aquellos con enfermedad ampliamente diseminada y aquellos que se presentan en formas que son difíciles de infiltrar completamente con el agente IL. En consecuencia, se necesitan avances adicionales en los campos de la oncología y, por lo tanto, mejores regímenes terapéuticos.

30 **Compendio de la invención**

La presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento del cáncer, que comprende una composición farmacéutica quimioablativa intralesional que comprende una solución acuosa al 0,1% (p/v) o de mayor concentración de un xanteno halogenado o una sal fisiológicamente aceptable del xanteno halogenado, en donde xanteno halogenado es rosa de bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína), en donde la composición se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz y combinada con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anticanceroso inmunomodulador sistémico, y en donde el agente anticanceroso inmunomodulador sistémico comprende un anticuerpo anti-CTLA-4. La presente descripción está dirigida a un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica quimioablativa intralesional, o variante de dicha composición, combinada con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anticanceroso inmunomodulador sistémico.

La presente descripción también está dirigida a una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica quimioablativa intralesional; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anticanceroso inmunomodulador sistémico.

En un ejemplo del método y la composición farmacéutica anteriores, y en una realización de la presente invención, el agente anticanceroso inmunomodulador sistémico comprende anticuerpos anti-CTLA-4 que incluyen ipilimumab y tremelimumab.

En un ejemplo del método y la composición farmacéutica anteriores, el agente anticanceroso inmunomodulador sistémico se selecciona del grupo que consiste en citocinas no específicas, tales como interleucina 1, interleucina 2 o interleucina 6 (IL-1, IL-2 o IL-6) y aldesleucina; interferón alfa o interferón gamma (IFN- α e IFN- γ), interferón alfa-2b e interferón pegilado (incluido el interferón pegilado alfa-2a y el interferón pegilado alfa-2b); factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF, molgramostim o sargramostim); vacunas de células dendríticas y otras vacunas terapéuticas alogénicas o autólogas contra el cáncer, incluidas las vacunas intralesionales que contienen un virus del herpes oncolítico que codifica GM-CSF (OncoVex®) o un plásmido que codifica el antígeno leucocitario humano B7 y el agente de microglobulina beta-2 diseñado para expresar antígenos de MHC de clase I alogénicos (AlloVectin-7®); y anticuerpos contra antígenos tumorales específicos.

La presente descripción también está dirigida a un método para el tratamiento del cáncer, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica quimioablativa intralesional, o variante de dicha composición, combinada con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente

anticanceroso de direccionamiento sistémico.

La presente descripción también está dirigida a una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica quimioablativa intralesional; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anticanceroso de direccionamiento sistémico.

En un ejemplo del método y la composición farmacéutica anteriores, el agente anticanceroso de direccionamiento sistémico se selecciona del grupo que consiste en fármacos que se dirigen a proteínas quinasas y los receptores que las activan, incluyendo afatinib (BIBW 2992), bevacizumab, cetuximab, dasatinib, E7080, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, panitumumab, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, trastuzumab y vandetanib; inhibidores de proteína quinasa selectiva para serina/treonina, incluidos los que se dirigen a la vía B-Raf/MEK/ERK, tales como vemurafenib (también conocido como PLX4032, RG7204 o RO5185426), GSK2118436 y GSK1120212; inhibidores de aromataza, incluyendo aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, formestano, letrozol, testolactona y vorozol; antagonistas de receptores de estrógenos, incluyendo lasofoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; Inhibidores de COX-2, incluyendo celecoxib, valdecoxib y rofecoxib; bloqueadores de la angiogénesis, incluyendo IFN- α , IL-12, suramina y trombospondina (incluyendo trombospondina 1, ABT-510 y ABT-898); y terapia con células inmunitarias, incluyendo la transferencia adoptiva de células T y la terapia con células inmunitarias autólogas.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, la composición farmacéutica quimioablativa intralesional comprende un agente quimioablativo IL que comprende principalmente un xanteno halogenado en una composición farmacéutica apropiada, incluyendo una solución acuosa de concentración 0,1% (p/v) o mayor del xanteno halogenado o mezclas de los mismos, o una sal fisiológicamente aceptable del xanteno halogenado.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y de acuerdo con la presente invención, el xanteno halogenado es rosa de bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína).

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, el xanteno halogenado es rosa de bengala disódica. En una realización de la presente invención, la sal fisiológicamente aceptable del xanteno halogenado es rosa de bengala disódica.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, el xanteno halogenado se selecciona del grupo que consiste en eritrosina B, floxina B, 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, 2',4,5,6,7-pentacloro-4',5',7'-triyodofluoresceína, 4,4',5,6,7-pentacloro-2',5',7'-triyodofluoresceína, 2',4,5,6,7,7'-hexacloro-4',5'-diyodofluoresceína, 4,4',5,5',6,7-hexacloro-2',7'-diyodofluoresceína, 2',4,5,5',6,7-hexacloro-4',7'-diyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5'-triyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',7'-triyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',5'-triyodofluoresceína, y 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',7'-triyodofluoresceína.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, el xanteno halogenado tiene una concentración de aproximadamente 0,1% (p/v) hasta aproximadamente 20% (p/v), y la composición farmacéutica incluye un electrolito que comprende al menos un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio y magnesio y al menos un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, fosfato y nitrato, en donde el electrolito está a una concentración entre aproximadamente 0,1% (p/v) y aproximadamente 2% (p/v).

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, la concentración de dicho electrolito en la composición farmacéutica quimioablativa IL está entre 0,5 y 1,5% (p/v).

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, la composición farmacéutica quimioablativa tiene una osmolalidad de la composición de más de aproximadamente 100 mOsm/kg.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, el electrolito es cloruro de sodio.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, la composición farmacéutica comprende un vehículo hidrófilo.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10.

En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5 y aproximadamente 7.

- 5 En un ejemplo adicional de todos los métodos y composiciones farmacéuticas anteriores, y en una realización de la presente invención, los métodos y composiciones farmacéuticas son para, o son para uso en, el tratamiento de cánceres seleccionados entre melanoma, cáncer de mama, cáncer de hígado primario y metastásico, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas.

10 **Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas**

Un aspecto de la presente descripción es el resultado de una sinergia no anticipada que resulta de la combinación de ciertas modalidades terapéuticas locales, y en particular ciertas terapias inmunomoduladoras locales tales como, por ejemplo, la quimioablación IL con PV-10 u otro agente de xanteno halogenado, con ciertas modalidades terapéuticas sistémicas. Esta combinación puede aumentar la actividad terapéutica de ambas modalidades terapéuticas, con la posibilidad de que no haya un aumento significativo, o incluso una disminución general, de la morbilidad en relación con la que normalmente se logra utilizando por separado las terapias de componentes.

20 Uno o más de los autores de la presente invención han demostrado que la quimioablación IL puede llevar a una rápida reducción de la carga tumoral de un paciente, lo que reduce el potencial de la supresión inmunitaria inducida por el tumor, la extensión y la gravedad de la enfermedad, y el continuo freno de las funciones inmunitarias y otras funciones fisiológicas del paciente. La exposición aguda resultante del sistema inmunitario del paciente a antígenos tumorales intactos en un contexto biológico adecuado es marcadamente diferente de la obtenida con quimioterapia sistémica, terapias de direccionamiento sistémico u otras modalidades terapéuticas locales, cada una de las cuales generalmente produce una exposición crónica gradual y de bajo nivel del sistema inmunitario a antígenos tumorales, a menudo en un contexto inapropiado. La quimioablación de tumores completos o sustancialmente de la totalidad de los tumores, y especialmente la quimioablación de tumores múltiples, aumenta la exposición del sistema inmunitario del paciente a cualquier subpoblación clonal distinta de células tumorales que puedan estar presentes, maximizando la respuesta general a la vacunación antitumoral in situ. Por lo tanto, los efectos inmunomoduladores logrados pueden ser superiores en amplitud y potencia a los logrados utilizando enfoques terapéuticos anteriores.

30 Sin embargo, para los casos en que la enfermedad está proliferando rápidamente, o se disemina ampliamente, o se presenta en una forma difícil de infiltrar completamente con el agente quimioablativo IL, el uso de modalidades terapéuticas complementarias ofrece un beneficio aditivo o sinérgico, particularmente cuando contribuyen a la estimulación inmunológica (es decir, inmunomodulación) que se complementa con la quimioablación IL. El uso de tales terapias inmunomoduladoras complementarias puede tener una ventaja adicional en términos de interacciones inmunológicas aditivas o sinérgicas que permiten que una o ambas terapias se usen a dosis reducidas (con respecto a la necesaria cuando se usan individualmente como monoterapias), al tiempo que conservan una alta eficacia, reduciendo así los efectos adversos indeseables.

40 En particular, el uso de una terapia inmunomoduladora local potente, tal como la quimioablación IL, por ejemplo, con PV-10 u otro agente de xanteno halogenado, junto con una o más terapias inmunomoduladoras sistémicas (especialmente aquellas que provocan una regulación al alza del sistema inmunitario o que constriñen la regulación a la baja del sistema inmunitario inducida por el tumor) es altamente atractivo ya que esta combinación produce una combinación excepcionalmente saludable: exposición del sistema inmunitario potenciado por el paciente al intenso "ataque" antigénico producido por la quimioablación IL. Los efectos de dicha combinación pueden ser aumentados por la potenciación del sistema inmunitario en el momento de la quimioablación o después de la quimioablación. Dado que la quimioablación IL es adecuada para repetir el tratamiento, la potenciación continua del sistema inmunitario del paciente, por ejemplo, mediante la administración continua de la terapia inmunomoduladora sistémica, mientras que la quimioablación IL se administra una o más veces, es una realización preferida. Como una realización alternativa, la quimioablación IL puede estar seguida por el inicio de una terapia inmunomoduladora sistémica, por ejemplo, después de un retraso de varias semanas o más cuando es deseable una reducción de la inflamación local u otros efectos inmunológicos no específicos.

55 El potencial de los beneficios de combinar la terapia inmunomoduladora local con un régimen de terapia inmunomoduladora sistémica puede hacer viables las terapias inmunomoduladoras sistémicas no deseables: debido al aumento resultante en la potencia del componente sistémico de la terapia combinada, pueden ser posibles regímenes de dosis sistémicas reducidas con reducción correspondiente de efectos adversos de la terapia sistémica. Adicionalmente, dado que el perfil de efectos adversos de la terapia inmunomoduladora local (es decir, la quimioablación IL) es ortogonal al de la mayoría de las terapias inmunomoduladoras sistémicas, una terapia inmunomoduladora local y sistémica combinada es inherentemente más segura y más atractiva en comparación con las combinaciones anteriores que pueden o efectos adversos aditivos o sinérgicos no deseables.

La combinación de la exposición masiva a antígenos tumorales junto con la reducción de la carga tumoral que

5 resulta de la quimioablación IL es particularmente atractiva en este contexto, ya que maximiza la activación inmunitaria potencial al tiempo que disminuye la regulación inmunitaria potencial y la demanda fisiológica de la masa tumoral. Cuando se combina con una terapia sistémica que mejora adicionalmente la regulación al alza inmunológica o reduce la regulación a la baja, los efectos sobre la inmunidad antitumoral, tanto en la lesión extirpada como en los sitios en los que no se realiza la inyección, incluyendo aquellos proximales y distantes a los sitios de inyección, serán aditivos o sinérgicos.

10 Muchas de las ventajas acumuladas al combinar la terapia inmunomoduladora local con una terapia inmunomoduladora sistémica se pueden lograr mediante una combinación similar de terapia inmunomoduladora local con una terapia sistémica selectiva, tal como la quimioablación IL combinada con un inhibidor de quinasa selectivo. Dado que la quimioablación IL tiene un efecto desestabilizador único en el tejido tumoral, la combinación de esta modalidad con un enfoque que apunta a la viabilidad del tumor a través de una ruta ortogonal, tales como aquellas que apuntan a la señalización de crecimiento aberrante o la expresión en exceso de los receptores involucrados en la hiperproliferación tumoral, puede proporcionar una mayor eficacia en el tumor tratado. Por ejemplo, al utilizar una de direccionamiento sistémico para aumentar el estrés en el tumor o reducir la viabilidad del tumor después de la quimioablación IL, la citotoxicidad del tratamiento con IL puede aumentar en el momento del tratamiento con IL; la respuesta de cualquier tejido tumoral restante también puede incrementarse frente a la activación inmunológica resultante del tratamiento con IL, ya que la terapia sistémica contrarrestará la proliferación del tejido tumoral residual sin interferir con el desarrollo de la respuesta inmunitaria de la quimioablación. La rápida reducción de la carga tumoral resultante de la quimioablación IL aumenta adicionalmente estas ventajas al reducir la supresión inmunitaria y las demandas fisiológicas del tejido tumoral. Dado que la terapia sistémica selectiva no es necesaria para lograr un control completo o la erradicación de masas tumorales sustanciales en este contexto, sino que sirve para aumentar la actividad de la terapia inmunomoduladora local, puede ser posible administrar la terapia sistémica a una dosis reducida, minimizando por tanto los posibles efectos adversos y haciendo que la terapia combinada sea más segura y atractiva en comparación con las combinaciones sistémicas anteriores. La adición de la respuesta inmunológica resultante del componente de terapia inmunomoduladora local proporciona un medio para contrarrestar los problemas de resistencia que han plagado muchas terapias de direccionamiento sistémico, tales como los inhibidores de BRAF, particularmente cuando se requieren terapias sistémicas continuas para mantener el control a largo plazo de la enfermedad, ya que el control a largo plazo resultará de la respuesta inmunitaria en lugar de la dependencia perpetua de la terapia sistémica selectiva.

35 En algunos casos, puede ser deseable comenzar la terapia sistémica selectiva antes de la terapia inmunomoduladora local, por ejemplo, cuando la carga de la enfermedad es muy alta o generalizada, o cuando la enfermedad está proliferando rápidamente, lo que hace potencialmente que la administración efectiva de la terapia inmunomoduladora local sea difícil o menos eficaz. De esta manera, la terapia sistémica selectiva se puede usar para controlar o reducir la carga tumoral antes de la administración de la terapia inmunomoduladora local con el fin de mejorar la capacidad de respuesta de la enfermedad a la terapia inmunomoduladora local. Tal enfoque es equivalente a un estado de enfermedad en "regresión en el estadio" antes del comienzo de la terapia inmunomoduladora local. Por ejemplo, se ha demostrado que ciertos fármacos inhibidores de BRAF son eficaces para reducir temporalmente la carga de la enfermedad en el melanoma metastásico en etapa avanzada, pero la resistencia a menudo se desarrolla en un período de meses, lo que niega el resultado a largo plazo. El tratamiento de la enfermedad residual con terapia inmunomoduladora local, tal como la quimioterapia IL, mientras permanece bajo el control de la terapia selectiva, proporciona un medio para la eliminación de la carga tumoral residual al tiempo que estimula la inmunidad a largo plazo para la recurrencia, lo que mejora el resultado final.

45 Los problemas que afectan los intentos de desarrollar y utilizar vacunas terapéuticas contra el cáncer también pueden mitigarse o resolverse de manera similar mediante la combinación de dichas vacunas con terapia inmunomoduladora local. Específicamente, la falta de beneficio de supervivencia observada en los ensayos clínicos de algunas de estas vacunas en el cáncer en estadio avanzado, tal como Canvaxin para el melanoma en estadio III o IV, parece deberse en parte al fracaso de la vacunación para superar la carga tumoral existente en los pacientes en ese momento de vacunación y aumento continuo de su nivel de enfermedad durante el intervalo de inducción necesario para el desarrollo de una respuesta inmunitaria a partir de la vacunación. Al igual que en el caso de la terapia sistémica selectiva, la rápida reducción de la carga tumoral resultante de la quimioablación IL puede mitigar la supresión del sistema inmunitario mediante la carga de la enfermedad del paciente al tiempo que proporciona un tiempo crítico para el inicio de la respuesta inmunitaria a partir de la vacunación, maximizando así los efectos antitumorales local y sistémico potenciales a través de la acción combinada de la terapia inmunomoduladora local y la vacunación sistémica.

60 Los ejemplos de terapias combinadas y el método de tratamiento dentro de la presente descripción incluyen, entre otros, los siguientes: Terapia inmunomoduladora local combinada con uno o más inhibidores sistémicos de la regulación a la baja del sistema inmunitario, tales como los anticuerpos anti-CTLA-4, que incluyen, pero sin limitarse a, ipilimumab y tremelimumab.

La terapia inmunomoduladora local se combinó con uno o más agentes reguladores a la baja del sistema inmunitario

- 5 sistémicos, incluyendo: citocinas no específicas, tales como la interleucina-1, -2 o -6 (IL-1, IL-2 o IL-6) y aldesleucina; interferón alfa o gamma (IFN- α e IFN- γ), interferón alfa-2b e interferón pegilado (incluyendo interferón pegilado alfa-2a e interferón pegilado alfa-2b); factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF, molgramostim o sargramostim); vacunas de células dendríticas y otras vacunas terapéuticas alogénicas o autólogas contra el cáncer, incluyendo las vacunas intralesionales que contienen un virus del herpes oncolítico que codifica GM-CSF (OncoVex®) o un plásmido que codifica el antígeno leucocitario humano B7 y el agente de microglobulina beta-2 diseñado para expresar MHC de clase I antígenos (Allovectin-7®); y anticuerpos contra antígenos tumorales específicos.
- 10 Terapia inmunomoduladora local se combinó con uno o más agentes de terapia sistémica selectiva, incluyendo: fármacos que atacan a las proteínas quinasas y los receptores que las activan, incluyendo, pero sin limitarse a, afatinib (BIBW 2992), bevacizumab, cetuximab, dasatinib, E7080, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, panitumumab, pazopanib, pegaptanib, ranibizumab, sorafenib, sunitinib, trastuzumab y vandetanib; inhibidores de la proteína quinasa selectiva para serina/treonina, incluyendo, entre otros, los que se dirigen a la vía B-Raf/MEK/ERK,
- 15 tales como vemurafenib (también conocido como PLX4032, RG7204 o RO5185426), GSK2118436 y GSK1120212; inhibidores de aromataasa, incluyendo, pero sin limitarse a, aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, formestano, letrozol, testolactona y vorozol; antagonistas de receptores de estrógeno, incluyendo, entre otros, lasofoxifeno, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; inhibidores de COX-2, incluyendo, pero sin limitarse a, celecoxib, valdecoxib y rofecoxib; bloqueadores de la angiogénesis, incluyendo IFN- α , IL-12, suramina y trombospondina
- 20 (incluida la trombospondina 1, ABT-510 y ABT-898); y terapia con células inmunitarias, incluyendo, pero sin limitarse a, transferencia adoptiva de células T y terapia con células inmunitarias autólogas.

25 Típicamente, los calendarios de dosis de monoterapia se establecen determinando la dosis máxima tolerada (DMT) en los ensayos clínicos en fase temprana. La DMT (o una variación cercana de la misma) se promulga a continuación en ensayos clínicos de etapa posterior para evaluar la eficacia y una evaluación más detallada de la seguridad. Estas DMT con frecuencia se convierten en la dosis terapéutica establecida al finalizar las pruebas clínicas. En la Tabla 1 se proporcionan ejemplos de calendarios de dosificación para varios agentes sistémicos que pueden combinarse en la presente descripción con terapia inmunomoduladora local.

30 Tabla 1. Ejemplo de agentes inmunomoduladores sistémicos o anticancerosos dirigidos

Agente Sistémico	Calendario de Dosificación Típico
Ipilimumab	3 mg/kg q21d para 4 tratamientos
Tremelimumab	15 mg/kg q3m
Aldesleucina	600.000 UI/kg q8h (hasta 14 dosis antes del descanso de 9 días y repetición; descanso de al menos 7 semanas antes de la repetición del curso)
interferón alfa-2b	20 millones de UI/m ² 5 veces por semana durante 4 semanas (fase de inducción) seguidas de 10 millones de UI/m ² tres veces por semana (fase de mantenimiento)
interferón pegilado	6 μ g/kg qwk durante ocho semanas (fase de inducción) seguido de 3 μ g/kg qwk (fase de mantenimiento)
Oncovex®	4 mL IL a 10 ⁸ pfu/mL
GM-CSF	125 μ g/m ² diariamente durante 14 semanas seguidas de 14 días de descanso.
Allovectin-7®	2 mg IL qwk durante 6 semanas
Afatinib	20-50 mg diarios
Bevacizumab	5-15 mg/kg q14d-q21d
Cetuximab	400 mg/m ² seguido de un mantenimiento semanal a 250 mg/m ²
Dasatinib	100 mg al día
Erlotinib	100-150 mg al día
Gefitinib	250 mg al día
Imatinib	400-600 mg al día (aumentado a dos veces al día si se tolera bien o si la enfermedad progresa)
Lapatinib	1250 mg diariamente por ciclo de 21 días
Nilotinib	400 mg dos veces al día
Panitumumab	6 mg/kg q14d

Agente Sistémico	Calendario de Dosificación Típico
Pazopanib	800 mg al día
Pegaptanib	0,3 mg q6wks
Ranibizumab	0,5 mg q4wks
Sorafenib	400 mg dos veces al día
Sunitinib	50 mg al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de recuperación
Trastuzumab	4 mg/kg seguido de mantenimiento semanal a 2 mg/kg
Vandetanib	200-300 mg diarios
Vemurafenib (PLX4032)	960 mg dos veces al día
GSK2118436 ^a	150 mg dos veces al día
GSK1120212 ^a	2 mg al día
aminoglutetimida	250 mg q6h
Anastrozol	1 mg al día
Exemestano	25 mg al día
Fadrozol	1 mg dos veces al día
Formestano	250 mg al día
Letrozol	2,5 mg al día
Vorozol	2,5 mg al día
Raloxifeno	60 mg al día
Tamoxifeno	20-40 mg diarios
Toremifeno	60 mg al día
Celecoxib	200-400 mg dos veces al día
Rofecoxib	20-25 mg diarios
Suramina	1 g qwk
trombospondina (ABT-510 ^a)	20 mg al día hasta 100 mg dos veces al día
Nombre de código patentado para el fármaco en desarrollo para el cual no se dispone actualmente de una denominación común.	

Debido a los efectos aditivos o sinérgicos, las terapias combinadas y el método de tratamiento de la presente descripción generalmente permitirán el uso del agente sistémico a un nivel igual o inferior al programa de dosificación típico para el agente sistémico, tales como los descritos en la Tabla 1, cuando se utilice con una terapia inmunomoduladora local, como la que se describe a continuación.

5

La terapia inmunomoduladora local incluye pero no se limita a la quimioablación intralesional utilizando un agente quimioablativo IL que consiste principalmente en rosa de bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína) u otro xanteno halogenado, incluyendo eritrosina B, floxina B, 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, 2',4,5,6,7-pentacloro-4',5',7'-triyodofluoresceína, 4,4',5,6,7-pentacloro-2',5',7'-triyodofluoresceína, 2',4,5,6,7,7'-hexacloro-4',5'-diyodofluoresceína, 4,4',5,5',6,7-hexacloro-2',7'-diyodofluoresceína, 2',4,5,5',6,7-hexacloro-4',7'-diyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5'-triyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetracloro-2',4',7'-triyodofluoresceína, 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',5'-triyodofluoresceína, y 4,5,6,7-tetrabromo-2',4',7'-triyodofluoresceína en una composición farmacéutica apropiada, incluyendo una solución acuosa al 0,1% (p/v) o de mayor concentración de rosa de bengala (es decir, PV-10) o solución equivalente de otro xanteno halogenado o mezclas de los mismos. En esta composición se puede utilizar una sal fisiológicamente aceptable del xanteno halogenado.

10

15

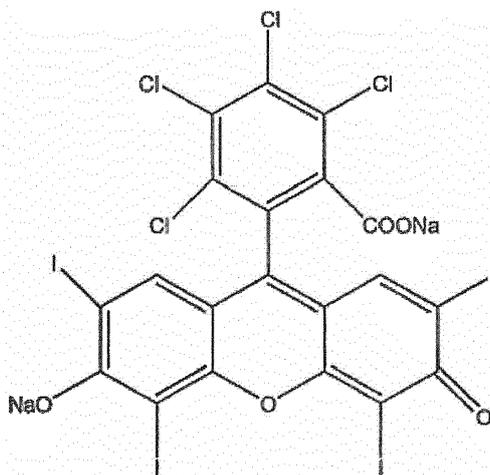
La presente descripción proporciona procedimientos inmunoterapéuticos en los que se exponen grandes cantidades de antígeno tumoral al sistema inmunitario de un paciente, por ejemplo, durante la administración intralesional de un inmunomodulador, incluyendo, pero sin limitarse a, bengala rosada intralesional, combinado con uno o más

20

inmunomoduladores sistémicos, para mejorar la respuesta antitumoral mediada por el sistema inmunitario.

Acerca de los agentes quimioablativos IL preferidos:

- 5 La terapia inmunomoduladora local incluye quimioablación intralesional con rosa de bengala u otro xanteno halogenado. Una forma preferida, rosa de bengala disódica, tiene la siguiente fórmula:



- 10 Ciertos detalles de esta realización preferida para la composición inmunomoduladora local se describen en la solicitud en tramitación con la presente de los Solicitantes USSN 12/315.781 (publicada como documento US2009-0117199). Esta realización preferida de la presente descripción se describe aquí con particular relevancia para el melanoma. Sin embargo, la presente descripción también puede encontrar una aplicación para el tratamiento de otras enfermedades hiperproliferativas incluyendo, entre otros, cánceres, tales como por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de hígado primario y metastásico, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas, y no se desea ninguna limitación por ello.

El melanoma maligno es la forma más grave de cáncer de piel y representa 80% de las muertes por cáncer de piel.

- 20 El grado de propagación de una enfermedad se describe por estadios. El melanoma en estadio 0 es una enfermedad en etapa muy temprana conocida como melanoma in situ. Los pacientes con melanoma in situ se clasifican como Tis (tumor in situ). El tumor se limita a la epidermis sin invasión de los tejidos circundantes, los ganglios linfáticos o los sitios distantes. Se considera que el melanoma in situ tiene un riesgo muy bajo de recurrencia de la enfermedad o diseminación a los ganglios linfáticos o sitios distantes. El tratamiento es por escisión quirúrgica con un margen de piel sana.

En el melanoma en estadio I, el tumor ha penetrado en la piel menos de 1 mm, pero no se ha diseminado. El tratamiento es por escisión local amplia y la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en cinco años es entre 90 y 95%.

- 30 El melanoma en estadio II describe un tumor que ha penetrado más de 1 mm en la piel pero no se ha diseminado. La extirpación local amplia es el tratamiento preferido. Sin embargo, la escisión en este estadio conlleva un riesgo mucho mayor y un pronóstico menos favorable que la escisión de un tumor en estadio I.

- 35 El melanoma en estadio III se caracteriza por la existencia de una o más metástasis nodales, en tránsito o por satélite, pero no se ha diseminado a sitios distantes o viscerales. Las metástasis en tránsito están alejadas del tumor primario pero no llegan a la cuenca nodal de drenaje. Las metástasis satelitales son extensiones intralinfáticas del tumor primario y, por lo general, se encuentran más cerca del tumor primario que las metástasis en tránsito. La supervivencia a cinco años para los pacientes en estadio III varía de aproximadamente el 24% (enfermedad nodal macroscópica) a 80% (enfermedad nodal microscópica).

El melanoma en estadio IV es aquel en el que la enfermedad se ha diseminado a sitios distantes. La supervivencia del melanoma en estadio IV se reduce a aproximadamente el 10%.

- 45 Existen sistemas de estadificación similares para todos los cánceres principales, y generalmente se basan en la presentación clínica y los detalles histopatológicos de la enfermedad y en cómo se ha demostrado que estos factores afectan a la supervivencia.

El tratamiento convencional para los tumores en estadio III fácilmente extraíbles es la extirpación de una zona amplia junto con la extracción de los ganglios linfáticos. También se puede administrar un tratamiento complementario, tal como radioterapia y quimioterapia, y para metástasis regionales de extremidades, infusión regional de melfalán u otros agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, en algunos casos, la cirugía está contraindicada debido a la cantidad y/o ubicación de los tumores y se deben considerar otras opciones de tratamiento. Desafortunadamente, los niveles de respuesta para estas otras opciones no son altos. Por ejemplo, el melanoma es en gran parte resistente a la radioterapia. La quimioterapia sistémica también tiene tasas de respuesta modestas contra el melanoma. El régimen de quimioterapia más eficaz hasta la fecha es la dacarbazina de agente único, que solo tiene éxito en 10-15% de los casos. Dos regímenes de quimioterapia combinada comúnmente utilizados en el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio avanzado son el régimen de cisplatino, vinblastina y DTIC (CVD) y el régimen de Dartmouth, que es una combinación de cisplatino, DTIC, carmustina y tamoxifeno.

Cuando se produce melanoma en las extremidades, los agentes quimioterapéuticos pueden administrarse mediante perfusión de extremidades aisladas hipertermicas (ILP). Con esta técnica, se accede quirúrgicamente a los vasos sanguíneos, se detiene el flujo de sangre hacia y desde la extremidad utilizando un torniquete, y se administra una solución tibia de quimioterapia directamente en la sangre de la extremidad, lo que permite que se dispensen dosis más altas de fármacos que con tratamiento sistémico. Una terapia regional menos invasiva es la infusión aislada de extremidades (ILI, por sus siglas en inglés) mediante la cual se obtiene acceso vascular a través de una vía percutánea en la ingle.

Otra opción de tratamiento es la terapia intralesional en la que se inyecta un agente quimioterapéutico directamente al tumor. El bacilo de Calmette Guerin (BCG) fue uno de los primeros reactivos utilizados para la terapia IL. Una revisión de los datos de 15 ensayos encontró 19% de respuesta completa (RC) y 26% de respuesta parcial (RP) con prolongación de la supervivencia en 13% de los pacientes en estadio III.

Los interferones IL (IFN) han arrojado resultados mixtos que varían desde un informe de 45% de tasa de respuesta objetiva (TRO, RC 31% + RP 14%) para IFN- α hasta respuesta sin resultado o transitoria con IFN- γ . Ambos regímenes produjeron toxicidad significativa y efectos secundarios.

La interleucina-2 IL parece ser la terapia IL más prometedora hasta la fecha con una TRO en 83% de los pacientes (RC 62% + RP 21%) que reciben 2 ó 3 tratamientos semanales de IL. Algunos pacientes informaron de síntomas parecidos a la gripe y algunos autores notaron que aunque aparecieron nuevas lesiones durante el tratamiento, algunos pacientes experimentaron una marcada disminución de la aparición de nuevas lesiones cutáneas.

La terapia IL con cisplatino o cisplatino IL con electroporación ha arrojado resultados que varían de una TRO de 38% (RC 19% + RP 19%) a una TRO de 53% (RC 47% + RP 7%). Sin embargo, la TRO referida para lesiones con un diámetro medio de 0,6 cm, de 53%, disminuyó a 44% para lesiones con un diámetro promedio de 3,0 cm.

Se ha informado de una eficacia sustancial en un solo tratamiento de electroquimioterapia con bleomicina IL. Sin embargo, al igual que con el cisplatino, la respuesta generalmente se redujo en tumores más grandes.

Puede apreciarse que sigue existiendo la necesidad de métodos alternativos para el tratamiento de enfermedades hiperploliferativas y, en particular, del melanoma en estadio III y IV.

De acuerdo con un ejemplo preferido de la presente descripción, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer en un paciente, tal como un melanoma metastásico, comprendiendo el método el tratamiento del paciente con cáncer con una terapia inmunomoduladora local combinada con una o más terapias inmunomoduladoras sistémicas o terapia sistémica selectiva, en donde dicha terapia inmunomoduladora local comprende la administración intralesional de una composición farmacéutica quimioablativa que comprende un vehículo hidrófilo que contiene 4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína (es decir, rosa de bengala), o cierto otro xanteno halogenado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. Se prefiere que el xanteno halogenado esté presente en esta composición farmacéutica a una concentración de aproximadamente 0,1% (p/v) a aproximadamente 20% (p/v), y que la composición farmacéutica incluya un electrolito que comprenda al menos un catión seleccionado del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio y magnesio y al menos un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, fosfato y nitrato, en donde el electrolito está a una concentración entre aproximadamente 0,1% (p/v) y aproximadamente 2% (p/v). También se prefiere que el pH de la composición farmacéutica esté entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10.

El término "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica de metal alcalino, metal alcalinotérreo y amonio comúnmente utilizada en la industria farmacéutica, incluidas las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y cinc-protamina. que se puede preparar por métodos conocidos en la técnica. Preferiblemente, las sales son sodio, potasio, calcio y amonio en forma de sal mono o dibásica.

Especialmente preferida en esta composición farmacéutica quimioablativa IL es la sal disódica de rosa de bengala. Trabajos previos de uno o más de los autores de la presente invención (documento WO 02/05812) han informado acerca de su descubrimiento de que la rosa de bengala muestra una captación preferente en las células cancerosas, pero es esencialmente excluida de las células normales.

Uno o más de los autores de la presente invención también informado acerca de su descubrimiento de que la naturaleza del vehículo en el que se administra el xanteno halogenado, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede influir significativamente en el grado de reparto a las células tumorales. En particular, uno o más de los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que a una concentración de electrólito entre aproximadamente 0,1% (p/v) y aproximadamente 2,0% (p/v), el reparto a las células tumorales puede aumentar rápidamente.

Se puede estimar una aproximación del potencial de un agente para la acumulación en el tejido en función del coeficiente de reparto K_p . Se supone que este parámetro *in vitro* tiene valores predictivos relacionados con el suministro *in vitro* a nivel celular. En particular, se considera que un valor mayor que la unidad indica agentes capaces de localizarse en el tejido y, por lo tanto, que son capaces de mostrar una mejora de la eficacia quimioterapéutica en dicho tejido. Uno o más de los autores de la presente invención suponen que valores mucho mayores que aproximadamente 50-100 pueden indicar un exceso de lipofilia (tendencia a acumularse en entornos orgánicos) que puede comprometer el suministro de un agente en una formulación acuosa (es decir, hidrófila) deseable. K_p se determina midiendo la proporción de las concentraciones en equilibrio de un agente en una fase lipófila (*n*-octanol) en contacto con una fase acuosa.

Uno o más de los autores de la presente invención también informado acerca de su descubrimiento de que es preferible que el pH de la composición farmacéutica quimioablativa IL esté en el intervalo entre aproximadamente 4 y aproximadamente 10, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, para rendir la máxima solubilidad del xanteno halogenado en un vehículo acuoso y asegurar la compatibilidad con el tejido biológico. Un pH particularmente preferido es entre aproximadamente 4 y aproximadamente 7, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 7, más preferiblemente entre aproximadamente 6 y aproximadamente 7. En estos valores de pH, los xantenos halogenados generalmente permanecen en forma dibásica, en lugar de en forma de la lactona insoluble en agua que se forma a bajo pH.

El pH de la composición farmacéutica quimioablativa IL se puede regular o ajustar por cualquier medio adecuado conocido por los expertos en la técnica. La composición puede ser tamponada o el pH ajustado por adición de ácido o base o similar. Puesto que los xantenos halogenados, o sus sales fisiológicamente aceptables, son ácidos débiles, dependiendo de la concentración de xanteno halogenado y/o la concentración de electrolitos, el pH de la composición puede no requerir el uso de un tampón y/o un agente modificador del pH. Sin embargo, se prefiere especialmente que la composición no contenga ningún tampón, lo que le permite adaptarse al entorno biológico una vez administrado.

Uno o más de los autores de la presente invención también informado acerca de su descubrimiento de que K_p también depende de la concentración de electrolitos, aumentando el valor de K_p con la concentración de electrolito. Las concentraciones particularmente preferidas de electrolito en la composición farmacéutica quimioablativa IL están entre 0,5 y 1,5% (p/v), e incluso más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,8 a 1,2% (p/v) y lo más preferiblemente a una concentración de aproximadamente 0,9 % (p/v), esta última concentración es especialmente preferida ya que corresponde a una solución aproximadamente isotónica.

En una realización preferida adicionalmente de la presente invención, el electrólito en la composición farmacéutica quimioablativa IL es cloruro de sodio.

Los electrolitos a tales niveles aumentan la osmolalidad de la composición farmacéutica quimioablativa IL. Por lo tanto, como alternativa a la especificación de un intervalo de concentraciones de electrólitos, la osmolalidad se puede usar para caracterizar, en parte, el nivel de electrolitos de la composición. Se prefiere que la osmolalidad de la composición sea mayor que aproximadamente 100 mOsm/kg, y más preferiblemente que la osmolalidad de la composición sea mayor que aproximadamente 250 mOsm/kg y lo más preferiblemente que sea de aproximadamente 300-500 mOsm/kg.

Uno o más de los autores de la presente invención han encontrado que la concentración preferida de xanteno halogenado y/o dosis de la composición farmacéutica quimioablativa IL dependerán de factores que incluyen, pero no se limitan a, el tamaño, el número y la ubicación del tumor. Para lesiones viscerales u otras lesiones internas, como los cánceres de hígado, la administración intralesional puede ser por administración percutánea o intraoperatoria.

Uno o más de los autores de la presente invención también han encontrado que las concentraciones de xanteno halogenado en la composición farmacéutica quimioablativa IL por encima de aproximadamente 1% (p/v) a 3% (p/v)

son particularmente útiles para uso quimioablativo, ya que concentraciones más bajas son generalmente insuficientes para provocar directamente la destrucción de los tejidos diana. Por lo tanto, en una realización preferida, la concentración de xanteno halogenado está en el intervalo de aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 20% (p/v). En otra realización, la concentración de xanteno halogenado es de aproximadamente 3% (p/v) a aproximadamente 10% (p/v). En otra realización, la concentración de xanteno halogenado es de aproximadamente 10% (p/v) a aproximadamente 20% (p/v). En otra realización más, la concentración de xanteno halogenado es de aproximadamente el 10% (p/v). Uno o más de los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que a estas concentraciones, no solo se puede obtener una respuesta terapéutica eficaz, sino que la solución también es altamente estable y se puede manejar fácilmente tanto en la fabricación como en el uso. Estas concentraciones preferidas se pueden expresar en peso por volumen (p/v), sin embargo, la concentración en peso por peso (p/p) es sustancialmente equivalente.

Las dosis típicas de la composición farmacéutica quimioablativa IL administradas mediante administración IL oscilan entre 0,1 ml/cc de volumen de lesión y aproximadamente 2 ml/cc de volumen de lesión, lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,25 ml/cc y aproximadamente 0,75 ml/cc de volumen de lesión. Tales dosis corresponden típicamente a una dosis para el paciente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1500 mg de xanteno halogenado (que son significativamente más altas que las dosis utilizadas para las pruebas diagnósticas de hígado).

Dado que la composición farmacéutica es para la administración IL, que es una vía intracorpórea, se prefiere adicionalmente que sea estéril, tal como se requiere para la conformidad con la prueba de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <71>, y adicionalmente contenga niveles insignificantes de material pirogénico, de modo que se ajuste a USP <85> (prueba de producto lisado de amebocitos de limulus) o a USP <151> (prueba de pirógenos de conejo), o a requisitos sustancialmente equivalentes, a un nivel de pirógeno o endotoxina equivalente a no más que (NMQ) 10 unidades de endotoxina (UE) por ml. Además, la composición farmacéutica debe cumplir los requisitos que limitan el contenido de materia particulada como se define en USP <788> (es decir, partículas NMQ 3000 con un tamaño superior a 10 micras, y partículas NMQ 300 mayores que 25 micras, por recipiente) o requerimientos sustancialmente equivalentes.

Aún más, uno o más de los autores de la presente invención han encontrado que se prefiere un vehículo hidrófilo para que la composición farmacéutica maximice la preferencia del xanteno halogenado para repartirse en el tejido canceroso. Por consiguiente, se prefiere que la composición farmacéutica contenga un mínimo de componentes no hidrófilos que puedan interferir con dicho reparto. Se prefiere que el vehículo hidrófilo sea agua, y es más preferido que esta composición farmacéutica consista sustancialmente en agua.

Uno o más de los autores de la presente invención han encontrado que tales composiciones farmacéuticas como se describen en la presente memoria están empaquetadas de manera óptima en viales de vidrio que tienen una capacidad de aproximadamente 1 a 10 ml, y más preferiblemente aproximadamente 5 ml. Dichas capacidades se adaptan bien a formas unidosis (es decir, envases de un solo uso) para tratamientos IL.

En una realización preferida, la formulación de la composición farmacéutica no está tamponada. En este caso, es preferible que los envases se realicen con vidrio USP Tipo I (borosilicato poco extraíble o químicamente resistente) o USP Tipo II (sodocálcico poco extraíble) y que la superficie interior de dichos recipientes de vidrio se trate superficialmente para reducir la alcalinidad de la superficie del recipiente que podría afectar negativamente al pH o a la estabilidad a largo plazo. El tratamiento de superficie típico aplicable a tales recipientes se describe en USP <661>. El interior de dichos recipientes de vidrio sometidos a tratamiento de superficie debe enjuagarse con un disolvente adecuado, tal como agua destilada una o más veces antes del llenado para eliminar cualquier residuo de dicho tratamiento de superficie. Los contenedores también deben ser despirogenados antes del llenado, por ejemplo, calentando a 250°C o más durante varias horas o más, y deben ser estériles o esterilizados antes del llenado utilizando métodos comunes en el campo. Se prefiere adicionalmente que tales recipientes tengan un tamaño mínimo de cuello, por ejemplo, menos de 10 mm y más preferiblemente 5 mm o menos, para reducir el área de superficie de los cierres de los recipientes (y por lo tanto la exposición del medicamento a dichos cierres).

Uno o más de los autores de la presente invención han encontrado adicionalmente que un cierre de tipo septo, compuesto preferiblemente de un material elastomérico de grado farmacéutico con un revestimiento interno de teflón o similar, es particularmente adecuado para su uso con la composición farmacéutica quimioablativa IL ya que facilita la inserción de una aguja en el recipiente para retirar una dosis de medicamento mientras se muestra un potencial mínimo para la interacción con el contenido del recipiente.

También se prefiere que la composición farmacéutica no incluya ningún conservante. Uno o más de los autores de la presente invención han descubierto que, en general, es preferible evitar el uso de conservantes, muchos de los cuales pueden interferir de manera perjudicial en la composición farmacéutica o su formulación, o pueden formar complejos o, de lo contrario, interactuar con la administración del componente activo de xanteno halogenado en la medida en que se pueda usar un conservante, uno o más de los autores de la presente invención han encontrado que se prefiere la imidurea ya que no interactúa con los xantenos halogenados, ya sea en la composición

farmacéutica o después de la administración.

Esta descripción se ha ofrecido solo con fines ilustrativos y no se pretende que limite la invención de esta solicitud.

- 5 Lo que se reivindica como nuevo y que se desea que esté protegido por la Patente de Invención se establece en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende una composición farmacéutica quimioablativa intralesional que comprende una solución acuosa al 0,1% (p/v) o de mayor concentración de un xanteno halogenado o una sal fisiológicamente aceptable del xanteno halogenado, en donde el xanteno halogenado es rosa de bengala (4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína), en donde la composición se debe administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz y combinada con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anticanceroso inmunomodulador sistémico, y en donde el agente anticanceroso inmunomodulador sistémico comprende un anticuerpo anti-CTLA-4.
- 10 2. La composición para su uso como en la reivindicación 1, en donde el agente anticanceroso inmunomodulador sistémico se debe administrar al mismo tiempo que, o posteriormente, a la composición farmacéutica intralesional.
- 15 3. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica quimioablativa intralesional incluye la sal fisiológicamente aceptable del xanteno halogenado, cuya sal es rosa bengala disódica.
- 20 4. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde dicho xanteno halogenado tiene una concentración de 0,1% (p/v) hasta 20% (p/v), y en donde la composición farmacéutica quimioablativa intralesional incluye un electrolito que comprende al menos un catión seleccionado entre sodio, potasio, calcio y magnesio y al menos un anión seleccionado entre cloruro, fosfato y nitrato; en donde el electrolito está a una concentración entre 0,1% (p/v) y 2% (p/v).
- 25 5. La composición para su uso como en la reivindicación 4, en donde la concentración de dicho electrolito en la composición farmacéutica quimioablativa intralesional está entre 0,5 y 1,5% (p/v), o en donde dicho electrolito es cloruro de sodio.
- 30 6. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.
- 35 7. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición farmacéutica quimioablativa intralesional tiene una osmolalidad superior a 100 mOsm/kg.
- 40 8. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición farmacéutica quimioablativa intralesional comprende un vehículo hidrófilo.
- 45 9. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde dicha composición farmacéutica quimioablativa intralesional tiene un pH en el intervalo entre 4 y 10, y opcionalmente en donde dicha composición farmacéutica quimioablativa intralesional tiene un pH en el intervalo entre 5 y 7.
10. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde el cáncer se selecciona entre melanoma, cáncer de mama, cáncer de hígado primario y metastásico, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de células pequeñas y células no pequeñas.
11. La composición para su uso como en cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica intralesional se debe administrar mediante administración intralesional en una cantidad en el intervalo de 0,1 ml/cc de lesión a 2 ml/cc de lesión, y opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0,25 ml/cc de lesión a 0,75 ml/cc de lesión.