

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 592**

51 Int. Cl.:

**A61K 51/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 103/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2014 PCT/IB2014/002261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2014 E 14802134 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3071241**

54 Título: **Fármaco anticancerígeno, que comprende un radioisótopo de cobre**

30 Prioridad:

**21.11.2013 IT AN20130219**

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

**20.05.2020**

73 Titular/es:

**VALENTINI, GIANLUCA (100.0%)  
Via Morbiducci 53  
62100 Macerata, IT**

72 Inventor/es:

**VALENTINI, GIANLUCA**

74 Agente/Representante:

**MANRESA VAL, Manuel**

ES 2 761 592 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

Fármaco anticancerígeno, que comprende un radioisótopo de cobre.

- 5 El objetivo de la presente invención es un fármaco para el tratamiento directo de tumores y para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tal como se define en las reivindicaciones.

La invención entra en el campo de los fármacos anticancerígenos utilizando las propiedades radiactivas de ciertos elementos químicos, capaces de actuar como radionúclidos en la forma de radiotrazadores o radiofármacos, con el fin de diagnosticar diversas patologías o destruir las células cancerosas.

10 En particular, el fármaco en cuestión utiliza las propiedades radionucleídicas del isótopo de 64 del cobre, para el uso directo como sal de cobre en el tratamiento de formas de cáncer y en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 En el campo de la medicina nuclear, en los últimos 20 años se ha observado un fuerte desarrollo en el uso de los radionúclidos, a partir del isótopo 99m del tecnecio, que representa el trazador más utilizado en diagnósticos SPECT (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único).

20 Otros radionúclidos ampliamente utilizados son el yodo 131, especialmente en la terapia de tumor tiroideo, y la fluorodesoxiglucosa (FDG) en el diagnóstico por PET (Tomografía de Emisión de Positrones), que actualmente representa la metodología más utilizada dentro de la esfera médico-nuclear para estadificar y controlar los efectos terapéuticos oncológicos.

25 En las últimas dos décadas se ha descrito ampliamente el papel del cobre en el metabolismo corporal y su estrecha relación con el progreso del crecimiento tumoral.

De hecho, el cobre tiene un papel sustancial en el mecanismo de la angiogénesis y en la replicación del ADN, además de los mecanismos de progreso de otros procesos fisiopatológicos tales como las placas ateroscleróticas, las placas amiloides (cuya acumulación entre las neuronas cerebrales es la causa de la aparición de la enfermedad de Alzheimer) y los cuerpos de Lewy (responsables de la enfermedad de Parkinson).

30 Desde los años 60, investigadores como Cartwright y Wintrobe han mostrado la alta concentración de cobre en varios órganos como hígado, cerebro, riñones y páncreas.

35 Esta capacidad del cobre para representar un elemento básico en el desarrollo de varios procesos metabólicos, llevó a los primeros investigadores de la medicina nuclear a introducir un isótopo radiactivo del mismo (en particular, cobre 64) en el estudio del metabolismo: pero dicho radionucleido del cobre (identificado en adelante con su nombre químico "Cu", mientras que el isótopo radiactivo relativo se identificará como "<sup>64</sup>Cu") se desarrolló más en el aspecto de la investigación científica que en el de la aplicación médica.

40 La *Universidad de Washington en St. Louis*, ha introducido el <sup>64</sup>Cu-ATSM en el estudio de las áreas necróticas tumorales; más recientemente, se han publicado artículos científicos sobre Dotatato de <sup>64</sup>Cu para el cáncer endócrino y <sup>64</sup>Cu-Trastuzumab para el cáncer de mama.

45 Guillé E. y Apelgot S. en "*Treatment of mice bearing a Krebs ascitic tumor by means of a protocol based on radioactive copper (<sup>64</sup>Cu). II. Analysis of the Treatment, Anticancer Research, 9(4), 1989, páginas 947-954, revela al <sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> para el tratamiento de tumores ascíticos de Krebs.*

50 Hickey J. L. y otros: "*Diagnostic Imaging Agents for Alzheimer's Disease: Copper Radiopharmaceuticals that Target Aβ Plaques*", *Journal of the American Chemical Society*, 135(43), 2013, páginas 16120-16132, revelan complejos de <sup>64</sup>Cu realizar diagnóstico por imagen de la enfermedad de Alzheimer.

55 Sin embargo, durante estos años, no se ha aclarado en absoluto el papel del <sup>64</sup>Cu en su forma de sal Cl<sub>2</sub> (<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub>, cloruro de cobre-64), destinado al uso directo de la enfermedad de cáncer o de otras patologías.

Debe subrayarse que el término "uso directo" significa el uso de la molécula de sal de cobre  $^{64}\text{CuCl}_2$  sola, es decir, sin necesidad de sintetizar una molécula compleja, que comprende el enlace de  $^{64}\text{Cu}$  a otros elementos químicos, como en el caso del ya conocido Dotatato de  $^{64}\text{Cu}$  y  $^{64}\text{Cu}$ -Trastuzumab.

5 Los únicos estudios al respecto, es decir, sobre el uso directo del  $^{64}\text{Cu}$  en su forma de sal simple, se pueden encontrar en un trabajo preclínico de Fangyu Peng, que demuestra la posibilidad de su uso diagnóstico (pero no terapéutico) en el cáncer de próstata. El objeto de la presente invención es proporcionar una sustancia farmacéutica que comprende  $^{64}\text{Cu}$  en forma de sal, la cual, per se, y sin estar unida a otras moléculas complejas, puede ser empleada en el tratamiento de ciertas patologías, particularmente tumores sólidos, tumores neuroendocrinos, tumores de piel, leucemias y linfomas.

Otro objetivo de la presente invención es la promoción de una sustancia farmacéutica que, según una primera administración puede emplearse en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y, según una segunda administración diferente, se utiliza también en el tratamiento terapéutico de la misma enfermedad.

15 También se divulga aquí un procedimiento y medios adecuados para la producción de dicha sustancia farmacéutica. Estos y otros objetivos, que se mostrarán claramente de aquí en adelante, se logran con un fármaco según la reivindicación 1 que puede utilizarse como agente terapéutico y diagnóstico-terapéutico según las reivindicaciones 4 a 17.

Otros objetivos también se pueden lograr a través de las características adicionales de las reivindicaciones dependientes.

25 Características y ventajas adicionales de la presente invención aparecerán más claramente a partir de la siguiente descripción de una realización preferida de la misma, descrita de aquí en adelante a modo de ejemplo no limitativo.

De aquí en adelante se utilizarán términos técnicos y científicos, con frecuencia conocidos por los expertos del arte a quienes se destina dicha descripción, y suficientemente claros para que la invención sea implementada; sin embargo, al mencionar por primera vez un nuevo elemento, componente o unidad de medida, se utilizará el nombre completo del mismo, sustituyéndolo luego por la abreviatura, el acrónimo o el nombre químico breve cuando se mencione de nuevo. Según la presente invención, la composición química de un fármaco comprende cloruro de cobre-64 ( $^{64}\text{CuCl}_2$ ), es decir, la sal de cobre-64, cuyas características químicas se aclaran a continuación.

35 1 mL de solución de  $^{64}\text{CuCl}_2$  contiene 925 MBq (Mega-Becquereles) de  $^{64}\text{Cu}$  en el momento de la calibración de 01h 00 a.m. CET (hora del centro de Europa) (donde dicho momento de calibración se define mediante el período transcurrido entre el final de la síntesis y el tiempo de expiración), que corresponde como mínimo a 0,25  $\mu\text{g}$  (microgramos) de  $^{64}\text{Cu}$ .

40 Cada frasco del fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  contiene un rango de actividad entre 925 MBq y 2,775 MBq en el momento de la calibración, lo que corresponde a una acumulación entre 0,25 y 0,75  $\mu\text{g}$ , para un volumen variable de 1 a 3 mL.

La actividad específica mínima es de 3,7 MBq de  $^{64}\text{Cu}$  por cada  $\mu\text{g}$  de  $^{64}\text{Cu}$ , en la fecha y momento de expiración.

45 El  $^{64}\text{Cu}$ , con una vida media de 12,7 horas, tiene una emisión Beta+ del 17,6% con un máximo de energía de 0,66 MeVs (Mega electrón Voltios), una emisión Beta del 38,5% con una energía máxima de 0,58 MeVs y una captura eléctrica del 43,9%.

Este radionúclido  $^{64}\text{Cu}$  se desintegra a níquel estable  $^{64}\text{Ni}$  en un 61% con emisión Beta+ del 18% o con captura de electrones del 43%. También se desintegra a zinc estable  $^{64}\text{Zn}$  con emisión Beta del 39%.

50 A continuación, se describirán en detalle los pasos posibles y los medios del proceso para obtener el radionúclido  $^{64}\text{Cu}$ , preparatorio para el logro posterior del fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$ .

55 La producción de  $^{64}\text{CuCl}_2$  se realiza dentro de una estructura de acero inoxidable con escudo anti-radiación: todas las paredes interiores están completamente recubiertas con acero inoxidable, la estructura cuenta con cierre hermético para permitir una fácil limpieza y descontaminación.

En la pared frontal hay una zona adecuada en plexiglás, que permite la visión del interior de la estructura y asegura la hermeticidad.

5 Antes de obtener  $^{64}\text{CuCl}_2$ , se produce  $^{64}\text{Cu}$  utilizando un ciclotrón, un aparato situado en un búnker subterráneo adecuadamente protegido y, a través de una línea de transporte destinada a tal uso, en conexión directa con el laboratorio de producción.

10 El material sujeto a la acción del haz de protones proveniente de dicho ciclotrón está compuesto de níquel estable  $^{64}\text{Ni}$ , depositado en un disco de oro.

Dicha acción de bombardeo produce el  $^{64}\text{Cu}$ , según la siguiente reacción nuclear responsable de la transmutación:  
 $^{64}\text{Ni} (p, n) ^{64}\text{Cu}$ .

15 El  $^{64}\text{Cu}$  así obtenido en el disco de oro se transfiere, incluso manualmente, a la estructura antes mencionada, en un contenedor especial hacia la celda blindada de plomo, donde se encuentra el módulo de síntesis para el fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  y se introduce en el primer reactor de calentamiento.

20 Por el contrario, el depósito de  $^{64}\text{Ni}$ , que permanece en el disco de oro, se disuelve con ácido clorhídrico HCl 6N (6 mL), con formación posterior de  $^{64}\text{NiCl}_2$  (cloruro de níquel-64) y  $^{64}\text{CuCl}_2$ .

La solución así obtenida se purifica haciéndola pasar a través de una columna de intercambio de iones, utilizando los siguientes flujos:

25 - dos flujos con 5 mL de HCl 6N, para eliminar las impurezas de níquel,  
 - un flujo con 2 mL de HCl 0,5N, para reacondicionar la columna de intercambio iónico y eliminar cualquier residuo presente de cobalto,  
 - un flujo con 3 mL de HCl 0,5N, para la elución del cobre.

30 Los 3 mL consiguientes de la columna (que constituyen la solución de  $^{64}\text{CuCl}_2$ ) se recogen y se evaporan hasta sequedad; lo que queda de ahí, se reconstituye con 3 mL de HCl 0,1N.

La solución de  $^{64}\text{CuCl}_2$  así obtenida se transfiere finalmente al fraccionador para su dispensación final en viales, que representan el envase más adecuado para un fármaco de este tipo.

35 Tal fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  demuestra ser efectivo como agente terapéutico para el tratamiento del cáncer, al activar mecanismos específicos contra las células cancerosas.

40 Además, dicho fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  resulta ser efectivo como agente de diagnóstico y como agente terapéutico contra las células afectadas por la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a su acción como agente terapéutico anticancerígeno, se presume que el mecanismo de captación del fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  por parte de la célula destinataria tiene el siguiente proceso.

45 El  $^{64}\text{CuCl}_2$  entra en la célula destinataria pasando por la membrana celular de la misma (a través de métodos que aún no se conocen con exactitud, pero que ciertamente implican la activación de la enzima serotonina-treonina-quinasa CTR1).

50 Dentro de dicha célula,  $^{64}\text{CuCl}_2$  se utiliza en un proceso de equilibrio de secreción y eliminación de la cobre-zinc superóxido dismutasa (SOD) y la citocromo-oxidasa (COX) en las mitocondrias, uniéndose parcialmente al ADN. De hecho, como se sabe por la publicación de Maskos y otros (Acta Biochim Polonica 1981; 28:183-199), se produce una unión de cobre 2+ a las bases purínicas dependientes del PH.

55 El  $^{64}\text{CuCl}_2$  juega un papel catalizador de la reacción de replicación del ADN, y tal papel también puede tener un efecto tóxico cuando se generan radicales libres hidroxilados con peróxido de hidrógeno  $\text{H}_2\text{O}_2$  o con oxígeno aniónico  $\text{O}^-$ .

Las pruebas experimentales de laboratorio han demostrado que dicho fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$ , en una cierta dosis, tiene un efecto radiactivo de Auger capaz de destruir el ADN de la célula cancerosa, en particular, reduciendo el volumen de las lesiones tumorales en los tumores sólidos.

5 Dicha dosis es igual a 1,5 Bq (Becquerel) por cada célula, cantidad tal que la eficacia terapéutica del fármaco se lleva a cabo mediante la expresión de la toxicidad del mismo solo dentro del núcleo, logrando una verdadera terapéutica dirigida. Este efecto tóxico del fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  hacia la célula cancerígena es directo, a través del efecto Auger antes mencionado, pero también indirecto, a través de la formación de radicales libres que se introducen en el citoplasma y amplifican el efecto tóxico del mismo sobre el ADN (esta última característica ya se conoce a partir de  
10 estudios realizados en 2006 por Buchegger y otros, aunque limitados a trabajos sobre el cobre como elemento químico específico y no como radiofármaco).

Como se dijo anteriormente, la dosis unitaria por célula, requerida para que el fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  lleve a cabo su actividad terapéutica anti-cáncer, es igual a 1,5 Bq/célula.

15 La dosis del medicamento  $^{64}\text{CuCl}_2$  a administrar se calculará adecuadamente sobre la base de dicha dosis unitaria de 1,5 Bq/célula, según el paciente, el tipo y extensión del tumor.

A modo de ejemplo, se ha visto que la dosis promedio para una patología estándar es de unos 3.700 MBq.

20 El protocolo de administración del fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  incluye un primer tratamiento con la dosis terapéutica administrada por vía intravenosa o arterial loco-regional (calculada según los criterios antes mencionados), a realizar en un primer día y a repetirse al día siguiente.

25 Posteriormente, el tratamiento se repetirá cada tres meses, según los resultados del tratamiento. Por supuesto, los intervalos de administración pueden ser modulados y establecidos de acuerdo a la forma específica de cáncer tratada y a la respuesta del paciente al fármaco.

30 El fármaco arriba descrito  $^{64}\text{CuCl}_2$  demostró ser eficaz como agente terapéutico para las siguientes patologías de cáncer: tumores sólidos (páncreas, próstata, cerebro, mama, ovario, cabeza-cuello, esófago, estómago, intestinos, colon, hígado, pulmón), tumores neuroendocrinos, melanomas, leucemias y linfomas.

35 Las pruebas experimentales de laboratorio, realizadas con un centenar de animales de pequeño tamaño, y verificadas mediante microPET, han confirmado una reducción del tumor entre el 30 y el 60% en comparación con la masa tumoral inicial, después de un solo tratamiento (según el protocolo de administración descrito anteriormente). En comparación con otros fármacos anticancerígenos, es decir, en comparación con los agentes quimioterapéuticos u otros agentes radioterapéuticos, el fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  objeto de esta invención permite numerosas ventajas.

40 En comparación con los fármacos utilizados en quimioterapia, dicho fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  realiza un tratamiento terapéutico que es físico y no químico, a través del efecto Auger mencionado antes, actuando sólo dentro del núcleo de la célula destinataria.

45 Además, al conocerse la dosis unitaria del fármaco por célula, es posible personalizar la dosis terapéutica para el caso específico, mediante cálculo dosimétrico.

En comparación con otros tipos de medicamentos usados en radioterapia, el medicamento  $^{64}\text{CuCl}_2$  no necesita enlaces con otras moléculas complejas, como los otros radiofármacos actualmente conocidos; además, actúa directamente sobre el ADN y el proceso de replicación relativo.

50 Lo anterior es válido con referencia al uso del medicamento  $^{64}\text{CuCl}_2$  como agente terapéutico en el tratamiento de formas de cáncer.

No obstante, como ya se ha mencionado, dicho fármaco demostró ser eficaz también contra la enfermedad de Alzheimer, tanto como agente de diagnóstico y como agente terapéutico.

55 Los dos usos diferentes se basan en una dosis diferente del fármaco, entendiéndose por tal la dosis unitaria idéntica por célula, igual a 1,5 Bq/célula.

Más en particular, se ha visto que a través de la administración de una dosis promedio de 370 MBq, el fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  es capaz de actuar como marcador radiactivo para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

5 De hecho, es capaz de unirse a las placas amiloides, cuya acumulación en las células nerviosas caracteriza la presencia de la patología y cataliza su proceso de formación. Al cruzar la barrera hematoencefálica, el depósito del fármaco en cuestión se identifica adecuadamente dentro de dichas placas amiloides, proporcionando una información diagnóstica de retorno que va más allá de toda duda.

10 Con el mismo mecanismo de captación, pero con una dosis promedio administrada sustancialmente dissociada (igual a 3.700 MBq), el fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  cumple la función de agente terapéutico contra las células neuronales afectadas por la enfermedad de Alzheimer.

15 De hecho, el fármaco, al unirse a dichas placas amiloides, inicialmente estabiliza el crecimiento de las mismas, para luego ralentizarlo frenando tales enlaces "fármaco-placa".

El protocolo de administración del fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$ , como agente terapéutico contra las células neuronales afectadas por la enfermedad de Alzheimer, incluye un primer tratamiento con la dosis terapéutica administrada por vía intravenosa o arterial loco-regionalmente (calculada según los criterios antes mencionados), a realizar en un primer día y repetirse al día siguiente.

20 Posteriormente, el tratamiento se repetirá cada tres meses, según los resultados del tratamiento. Por supuesto, los intervalos de administración pueden ser modulados y establecidos de acuerdo con la forma específica de la enfermedad de Alzheimer que se está tratando y a la respuesta del paciente a la droga.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Fármaco que contiene la forma de sal de  $\text{Cl}_2$  del radioisótopo de cobre  $^{64}\text{Cu}$ , **caracterizado porque** dicho fármaco cloruro de cobre  $^{64}\text{CuCl}_2$ , está destinado a un uso directo en pacientes, como sustancia a utilizarse *per se* y sin mediar enlace con otras moléculas complejas, y **porque** cada ml de solución de dicho fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  contiene 925 MBq de  $^{64}\text{Cu}$  al momento de la calibración de 01h00 a.m. CET, correspondiente a al menos 0,25 microgramos de dicho  $^{64}\text{Cu}$ .
- 10 2. El fármaco según la reivindicación 1, **caracterizado porque** cada vial de dicho fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$  tiene un volumen entre 1 y 3 ml y un rango de actividad entre 925 y 2.775 MBq, correspondiente a una acumulación de  $^{64}\text{Cu}$  entre al menos 0,25 y 0,75 microgramos.
- 15 3. El fármaco según la reivindicación 1, **caracterizado porque** su dosis unitaria de eficacia es igual a 1,5 Bq por cada célula hacia la que se dirige dicho fármaco  $^{64}\text{CuCl}_2$ .
- 20 4. El fármaco según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento terapéutico de un tumor sólido, tal como el cáncer de páncreas, de próstata, de cerebro, de mama, de ovario, de cabeza- cuello, de esófago, de estómago, de intestino, de colon y de pulmón.
- 25 5. El fármaco según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento terapéutico de un tumor neuroendocrino.
- 30 6. El fármaco según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento terapéutico de un melanoma.
- 35 7. El fármaco según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento terapéutico de leucemia o un linfoma.
- 40 8. El fármaco según la reivindicación 1 para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizado porque** se administra por vía intravenosa o arterial loco regional, según la forma farmacéutica de la reivindicación 2 y según una administración adaptada a la forma específica de cáncer y al paciente específico, en función de la unidad dosis de la reivindicación 3.
- 45 9. El fármaco según la reivindicación 1 para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha dosis personalizada es en promedio igual a 3.700 MBq.
- 50 10. El fármaco según la reivindicación 1 para uso en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.
- 55 11. El fármaco según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 10, **caracterizado porque** se administra por vía intravenosa o arterial loco regional, según la forma farmacéutica de la reivindicación 2 y según una administración personalizada para el paciente específico, basado en la dosis unitaria de la reivindicación 3.
12. El fármaco según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 11, en la que dicha administración personalizada es en promedio equivalente a 370 MBq.
13. El fármaco según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento terapéutico de la enfermedad de Alzheimer.
14. El fármaco según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 13, **caracterizado porque** se administra por vía intravenosa o arterial loco regional, según la forma farmacéutica de la reivindicación 2 y según una administración personalizada para el paciente específico, basada en la dosis unitaria de la reivindicación 3.
15. El fármaco según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 14, donde dicha administración personalizada es en promedio igual a 3.700 MBq.

16. El fármaco según la reivindicación 1 para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 y 15,  
**caracterizado porque**  
se administra por primera vez el primer día y por segunda vez al día siguiente.
- 5 17. El fármaco según la reivindicación 1 para uso según la reivindicación 16,  
**caracterizado porque**  
la administración se repite cada tres meses.