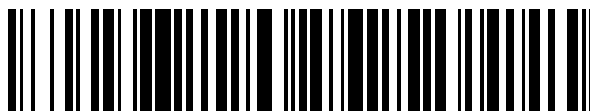


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 214**

51 Int. Cl.:

A61K 51/12 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2011 PCT/IT2011/000354**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057747**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2011 E 11808952 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2768482**

54 Título: **Compuesto antitumoral y proceso de producción relativo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2020

73 Titular/es:
BETAGLUE TECHNOLOGIES S.P.A. (100.0%)
Via San Primo 4
20121 Milano, IT

72 Inventor/es:
DI CAPUA, GIULIA

74 Agente/Representante:
SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 762 214 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

Compuesto antitumoral y proceso de producción relativo

La presente invención se refiere al campo de los fármacos terapéuticos y medicamentos para tratamientos antitumorales.

5 Más detalladamente, la presente invención se refiere a un compuesto antitumoral para el tratamiento localizado de patologías neoplásicas de tipo maligno que no pueden extirparse mediante cirugía, o con un alto riesgo de recurrencia local.

10 Es bien sabido que en presencia de patologías neoplásicas de tipo maligno como, por ejemplo, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal o cáncer de mama, la extirpación de la masa tumoral es el único tratamiento terapéutico que garantiza la supervivencia a largo plazo del paciente.

Además, se sabe que, a la luz de los conocimientos médicos actuales, no todas las patologías neoplásicas de tipo maligno pueden eliminarse mediante cirugía, ya que dicho método terapéutico depende estrechamente del estado clínico del paciente, de la localización de las neoplasias y de las características morfológicas de la masa tumoral a extirpar.

15 La eliminación de una masa neoplásica mediante resección quirúrgica no se puede realizar en los siguientes casos:

- si en el cuerpo del paciente hay una patología no neoplásica (comorbilidad) que involucra el órgano atacado por la masa

tumoral, o la región anatómica que lo comprende;

- si la extracción de la masa tumoral determina la alteración de la funcionalidad del órgano tratado;

20 - si la extirpación de la masa tumoral determina modificaciones estéticas o funcionales, como cambiar permanentemente el estilo de vida del paciente.

Además, la extracción quirúrgica de una masa tumoral no puede realizarse sin la certeza de obtener un margen de resección de tejido sano de al menos un centímetro del límite de infiltración de las células tumorales, ya que se ha demostrado ampliamente que los márgenes de resección de menos de un centímetro favorecen la recurrencia de patologías neoplásicas de tipo maligno en el sitio quirúrgico original.

25 Se sabe que los métodos terapéuticos alternativos a la resección quirúrgica de una masa tumoral generalmente comprenden:

- tratamientos de quimioterapia o radioterapia, sistémicos y/o locorreregionales;

- tratamientos intraarteriales como, por ejemplo, quimioembolización, quimioperfusión o radioembolización;

30 - tratamientos ablativos localizados, obtenidos mediante congelación rápida (crioablación), desecación química (ablación por alcohol), o necrosis de células tumorales inducidas por hipertermia (ablación mediante láser, microondas, radiofrecuencia, etc.).

Se sabe además que dichos métodos tienen límites o efectos secundarios importantes y numerosos, tales como:

35 - la alta toxicidad de las sustancias antineoplásicas usadas en los tratamientos como quimioterapia y radioterapia hace imposible la aplicación a largo plazo de dichas terapias;

- la congelación rápida de los tejidos tumorales, o la necrosis inducida por la hipotermia de los mismos, provoca roturas y hemorragias en la estructura celular de los órganos tratados;

- la desecación de los tejidos tumorales, obtenida por la inyección localizada de alcohol, determina una necrosis incompleta de los mismos debido a una distribución no uniforme de dicha sustancia a través de los tejidos.

40 Además, ninguna de dichas terapias demuestra ser radical con el fin de permitir una supervivencia a largo plazo del paciente.

En el campo farmacéutico, el método que consiste en la inclusión de uno o más principios activos en un material viscoso, que funciona como un portador del mismo, para obtener compuestos médicos que permiten el tratamiento localizado de diferentes patologías, es bien conocido.

45 Entre las muchas tipologías de compuestos que se pueden obtener comúnmente con dicho método, se reportaran como ejemplo aquellas con acción antiinflamatoria, antimicrobiana, antihemorrágica, dermorregeneradora, analgésica, desinfectante y otras.

El documento EP 0 167 263 A1 describe una composición antineoplásica que comprende un pegamento proteináceo disperso en un medio acuoso, una sustancia antineoplásica citotóxica basada en cisplatino y una sustancia que actúa

como vasoconstrictor. Los documentos US 2002/168319 y WO 2005/079757 describen un adhesivo tisular que comprende un agente radioterapéutico en partículas.

5 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es obtener un compuesto para uso antitumoral que pueda aplicarse para el tratamiento local de patologías neoplásicas de tipo maligno que no pueden tratarse quirúrgicamente o que muestren un alto riesgo de recurrencia local mediante la inclusión, en un material viscoso que funciona como portador, de una sustancia que tiene capacidades neoplásicas apropiadas y que funciona como agente terapéutico.

Además, el objetivo de la presente invención es superar algunos de los problemas y los límites derivados del uso de métodos terapéuticos comúnmente utilizados para el tratamiento de patologías neoplásicas de tipo maligno que no pueden tratarse quirúrgicamente, o que tienen un alto riesgo de recurrencia local.

10 El objetivo establecido se alcanza por medio de un compuesto antitumoral, de acuerdo con la reivindicación independiente 1 o 2.

Otras características del compuesto antitumoral de acuerdo con la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

Un proceso para la producción de dicho compuesto antitumoral es también el objetivo de la presente invención.

15 El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene muchas e importantes ventajas:

- puede administrarse a nivel intratumoral, con el fin de determinar la necrosis completa de los tejidos tumorales alrededor del área de inoculación, permitiendo así el tratamiento de masas tumorales de tipo maligno que no se pueden extirpar quirúrgicamente;
- 20 - puede aplicarse como material de relleno de heridas quirúrgicas derivadas de una resección quirúrgica, o de tratamientos ablativos, de masas tumorales de tipo maligno, con el fin de determinar la necrosis completa de posibles células tumorales residuales localizadas a lo largo de los bordes de dichas heridas;
- determina una mayor eficiencia de las sustancias antineoplásicas, produciendo un aumento favorable del período de administración y de la dosificación de dichas sustancias a nivel local, debido a la concentración de las mismas dentro de las masas tumorales tratadas, o dentro de dichas heridas quirúrgicas derivadas de la remoción quirúrgica, o de tratamientos ablativos, de la misma;
- 25 - evita la difusión libre de dichas sustancias antineoplásicas en el cuerpo del paciente, limitando en consecuencia la exposición sistémica a los componentes tóxicos de las mismas;
- permite superar los efectos secundarios derivados de la aplicación de los métodos terapéuticos sustitutos de la resección quirúrgica de las masas tumorales de tipo maligno;
- 30 - además, la inclusión de sustancias neoplásicas en un material que tiene una estructura viscosa limita la exposición del personal médico a los componentes tóxicos de dichas sustancias antineoplásicas cuando el fármaco se administra al paciente.

El compuesto antitumoral de acuerdo con la presente invención se basa, como se dijo anteriormente, en el principio de incluir una sustancia con capacidades antineoplásicas adecuadas en un material especial con una estructura viscosa, dispuesta para funcionar como un vehículo para dicha sustancia.

40 Se han marcado microesferas biocompatibles especiales con un isótopo radiactivo de alta energía para uso terapéutico, que luego incluye las microesferas radiomarcadas en un gel hemostático de solidificación rápida, obteniendo así un compuesto para la acción antitumoral que puede ser directamente inoculable dentro de las masas tumorales que no pueden ser tratadas quirúrgicamente, o que pueden aplicarse como material de relleno en heridas quirúrgicas derivadas de la resección quirúrgica de dichas masas tumorales.

En realidad, los exámenes histológicos han demostrado que dicho compuesto induce una necrosis favorable de las células neoplásicas en el área correspondiente a la inoculación en la masa tumoral de interés, o cerca del área de aplicación en la herida derivada de la resección quirúrgica de dicha masa tumoral.

45 La necrosis de las células tumorales de interés se induce mediante una radioterapia interna apropiada con electrones (IRE), determinada por la emisión localizada de partículas radiactivas por dichas microesferas radiomarcadas.

50 Los exámenes de laboratorio, realizados en una cámara gamma y con PET/CT, han demostrado sorprendentemente que el compuesto se extiende de manera casi homogénea dentro de la masa tumoral en la que se ha inoculado, o dentro de la herida quirúrgica en la que se ha aplicado, debido a la estructura viscosa del gel hemostático que forma la matriz del mismo, y que dicha difusión homogénea es altamente funcional a la necrosis de las células neoplásicas localizadas en tales áreas.

55 Los mismos exámenes también han demostrado sorprendentemente que, si se usa un gel hemostático con una velocidad de solidificación suficiente como portador de dichas microesferas radiomarcadas, la posible dispersión de dichas microesferas en el cuerpo del paciente, derivando potencialmente de factores como la gravedad, su difusión en la sangre y/o los vasos linfáticos, la presencia de colecciones serosanguíneas y otras, es muy limitada, evitando en consecuencia cualquier posible efecto secundario derivado de la posible dispersión de material radiactivo en el propio paciente.

Finalmente, los exámenes de laboratorio adicionales han demostrado que la dispersión de las microesferas radiomarcadas en el cuerpo del paciente puede limitarse aún más, incluida una sustancia en el compuesto dispuesta para determinar una vasoconstricción temporal de los tejidos que rodean la inoculación o el punto de aplicación de la misma.

5 De acuerdo con la presente invención, y en un ejemplo no restrictivo, un compuesto antitumoral para uso local de acuerdo con la presente invención consiste principalmente en:

- un gel hemostático bicomponente de solidificación rápida resultante de la inyección localizada de dos compuestos químicos distintos, dosificado en una proporción adecuada de cantidad, uno de los cuales está basado en fibrinógeno y aprotinina, y el otro está basado en trombina y cloruro de calcio;
- 10 - una solución de microesferas biocompatibles, que comprende diámetros entre 20 y 60 μm , dispuesta para ser incluida en las soluciones químicas que forman el gel hemostático mencionado anteriormente, marcado con un isótopo radiactivo de alta energía para uso terapéutico, como por ejemplo el itrio radiactivo (^{90}Y), para determinar la necrosis de los tejidos tumorales alrededor del área de inoculación o aplicación del compuesto antitumoral;
- 15 - una solución basada en epinefrina, también dispuesta para ser incluida en las soluciones químicas que forman dicho gel hemostático, para determinar un efecto de vasoconstricción temporal en los tejidos alrededor del área de inoculación o aplicación de dicho compuesto antitumoral.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto antitumoral descrito anteriormente está dispuesto para ser inoculado directamente en masas tumorales de tipo maligno que no pueden tratarse quirúrgicamente, para determinar la necrosis completa de las células neoplásicas que están cerca del punto de inoculación del mismo.

20 También está dispuesto para aplicarse como material de relleno en heridas quirúrgicas derivadas de la resección quirúrgica, o de tratamientos ablativos, de masas tumorales de tipo maligno, para determinar la necrosis completa de posibles células neoplásicas residuales a lo largo de los bordes de las heridas, de modo que dichos bordes estén rodeados por al menos un centímetro de tejido sano, reduciendo así el riesgo de una posible recurrencia de la neoplasia en el sitio original.

25 Dicho compuesto antitumoral induce la necrosis completa de las células neoplásicas cerca de su punto de inoculación o aplicación mediante una radioterapia interna adecuada con electrones (IRE) determinada por la emisión localizada de partículas radiactivas por las microesferas radiomarcadas comprendidas en el gel hemostático que forma la matriz del mismo. Además, la necrosis completa de las células neoplásicas se ve favorecida por la distribución homogénea del compuesto dentro de la masa tumoral en la que se inocula o dentro de la herida quirúrgica sobre la que se aplica, lo que es posible debido a la viscosidad del gel hemostático que forma la matriz del mismo.

30 La evidencia de la distribución homogénea del compuesto en la cavidad se proporciona en las Figuras adjuntas 1 y 2 en las que, mediante una cámara gamma en proyección frontal y posterior, se muestra la distribución de 1 mCi (37 MBq) de microesferas, estando dichas microesferas radiomarcadas con el isótopo radioactivo de itrio (^{90}Y) y comprendido en un gel hemostático bicomponente de solidificación rápida, dentro de un cilindro de jeringa de 2,5 mL.

35 Las Figuras 3 y 4 muestran, respectivamente por medio de PET/CT y CT, la distribución de microesferas de 340-370 MBq, radiomarcadas con el isótopo radiactivo de itrio (^{90}Y) y comprendidas en un gel hemostático bicomponente de solidificación rápida, dentro esferas plásticas con un volumen de 5 mL.

40 Dichas figuras también muestran que el compuesto antitumoral no revela ninguna disociación entre las soluciones y el gel solidificado, y que dicho gel no revela alteraciones de su distribución y de su solidificación cerca de la cavidad de interés.

45 La solidificación rápida del gel hemostático, que forma la matriz del compuesto antitumoral, determina el confinamiento de las microesferas radiomarcadas dentro del sitio de inoculación o aplicación de dicho compuesto, produciendo ventajosamente una prolongación de su tiempo de administración y un consiguiente aumento de su dosificación local, derivada de la fuerte concentración de dichas microesferas dentro de cada masa tumoral individual, o de cada herida quirúrgica tratada.

La solidificación rápida de dicho gel hemostático también limita la dispersión de las microesferas radiomarcadas en el cuerpo del paciente, potencialmente causada por factores como la gravedad, la difusión en la sangre y los vasos linfáticos, la presencia de colecciones serosanguíneas y otros, evitando en consecuencia el establecimiento de efectos secundarios comunes debido a la dispersión de material radiactivo en el propio paciente.

50 Dicho gel hemostático se obtiene mediante la inyección local de un par de soluciones químicas distintas, de acuerdo con las proporciones apropiadas, una de las cuales está basada en fibrinógeno y aprotinina, con una dosis de 1 mL, y la otra a base de trombina y cloruro de calcio, con una dosis de 0,75 mL.

La inyección de las dos soluciones químicas que forman dicho gel hemostático por medio de un catéter coaxial con doble lumen, por ejemplo, del tipo descrito en la solicitud de patente MI 2009A000969 del 3 de junio de 2009.

Dicho gel comprende una solución de microesferas biocompatibles marcadas con un isótopo radioactivo para uso terapéutico, caracterizado por la emisión de electrones de alta energía y con un poder de penetración en el tejido > 5 mm, igual a 500-625 capas celulares, y preferiblemente representado por el isótopo radioactivo de itrio (⁹⁰Y).

5 Con una dosis de 0,25 mL, dicha solución permite incluir dentro de dicho gel hemostático una cantidad de microesferas biocompatibles igual a 30-60x10⁶ con un diámetro comprendido entre 20 y 60 μm y marcado con el isótopo de itrio radioactivo (⁹⁰Y), que tiene una vida media de 64,1 horas y un coeficiente de penetración tisular de 11 mm, con una penetración promedio del mismo de 2,5 mm, para determinar la necrosis completa de los tejidos cancerosos que rodean al área de inoculación o aplicación del compuesto antitumoral examinado.

10 Dichas microesferas, que no son asimilables por el cuerpo humano, liberan el 94% de la radiactividad del isótopo de itrio (⁹⁰Y) contenido en él, en un período de tiempo superior a la vida física y biológica promedio de dicho isótopo, evaluado en 10-13 días desde el momento de la inoculación o aplicación de dicho compuesto antitumoral.

15 La Figura 5 muestra en un gráfico los resultados de las mediciones, realizadas a través de una cámara gamma y PEC/CT, del porcentaje de absorción de la radiactividad liberada por dichas microesferas en capas contiguas con dimensiones de 1 mm, cerca de cavidades de diferentes volúmenes A, B, C, respectivamente, igual a 0,5 mL, 4,2 mL y 11,5 mL.

La Figura 6 muestra en un gráfico los resultados de las mediciones del porcentaje de actividad del isótopo radioactivo de itrio (⁹⁰Y), de acuerdo con su distancia desde el centro de dichas cavidades de referencia.

Los datos mostrados en los gráficos de las Figuras 7 y 8 se han procesado a partir de los valores de actividad del isótopo de itrio (⁹⁰Y), liberado para cada cavidad de referencia, y dichas figuras muestran respectivamente:

- 20 - la entidad de dosificación de radiación (Gy/MBq) absorbida por unidad, en capas adyacentes de cavidades de diferentes dimensiones, con volúmenes de referencia respectivamente iguales a 0,5 mL, 4,2 mL y 11,5 mL;
 - entidades de dosificación de radiación (Gy) absorbidas en su conjunto, en capas adyacentes de cavidades de diferentes dimensiones, con volúmenes de referencia respectivamente iguales a 0,5 mL, 4,2 mL y 11,5 mL.

25 La siguiente Tabla 1, por otro lado, reporta los resultados de las mediciones de la dosis de radiación absorbida por heridas de diferente dimensión, con el radio de referencia respectivamente igual a 0,5 cm, 1 cm y 1,5 cm.

Tabla 1

Volumen	Radio	Actividad
0,5 mL	0,5 cm	185 MBq
cm	Gy/MBq	Gy
0,5	62,9	11640
0,6	35,0	6467

Volumen	Radio	Actividad
4,2 mL	1 cm	370 MBq
cm	Gy/MBq	Gy
1,0	10,1	3732,3
1,1	6,7	2488,2

Volumen	Radio	Actividad
14,1 mL	1,5 cm	1110 MBq
cm	Gy/MBq	Gy
1,5	3,46	3843,2
1,6	1,15	1281,1

0,7	14,0	2587
0,8	5,6	1035
0,9	2,1	388
1,0	0,559	103
1,2	0,070	13
1,5	0,0002	0,04

1,2	2,2	829,4
1,3	1,0	373,2
1,4	0,6	207,4
1,5	0,112	41,5
1,6	0,004	1,7
1,7	0,001	0,4

1,7	0,81	896,7
1,8	0,35	384,3
1,9	0,12	128,1
2,0	0,06	64,1
2,1	0,0092	10,2
2,3	0,0012	1,3

30 Los resultados de las mediciones, y del procesamiento derivado de las mismas, confirman la fuerte concentración de la acción de radioterapia de las microesferas radiomarcadas cerca del punto de inoculación o aplicación del compuesto antitumoral examinado.

Además, los resultados confirman la dispersión limitada de elementos radiactivos en las áreas alrededor del punto de inoculación o aplicación de dicho compuesto, y en consecuencia su dispersión limitada en el cuerpo del paciente.

5 Como alternativa a las microesferas biocompatibles mencionadas anteriormente, las sustancias antineoplásicas comunes con acción quimioterapéutica pueden estar comprendidas dentro de dicho gel hemostático que forma la matriz de dicho compuesto antitumoral.

Además, se incluye una solución de epinefrina dentro de dicho gel hemostático, con una dosis igual a 0,1 mL/mg, dispuesta para determinar una vasoconstricción temporal de los tejidos alrededor del área de inoculación o aplicación del compuesto.

10 Dicha solución determina un aumento ventajoso del efecto hemostático ya dado por el gel que forma la matriz de dicho compuesto y, reduciendo fuertemente el sangrado de los tejidos tratados, limita aún más la dispersión de las sustancias antineoplásicas en el cuerpo del paciente y, por lo tanto, evita la aparición de efectos secundarios comunes derivados de la exposición sistémica a los componentes tóxicos de los mismos.

15 Las características particulares del compuesto antitumoral descrito anteriormente, como la administración altamente localizada y la dispersión limitada de las sustancias antineoplásicas contenidas en el mismo, permiten un uso ventajoso de dicho compuesto en el campo del tratamiento terapéutico de masas tumorales localizadas en el área de la cabeza y en los tejidos del cerebro, en el área del cuello, de la cavidad torácica, de la cavidad abdominal y en el área del espacio retroperitoneal, en el área de la pelvis, así como en los huesos y en los tejidos blandos en general.

20 Dichas características también permiten el uso de dicho compuesto como un tratamiento terapéutico independiente, adecuado para permitir el tratamiento de masas tumorales que no pueden extirparse quirúrgicamente, o como un tratamiento terapéutico complementario a la resección quirúrgica, o a técnicas quirúrgicas alternativas, adecuadas para maximizar la eficiencia de esas terapias y reducir el riesgo de recurrencias neoplásicas en el sitio original.

25 Se han obtenido los mejores resultados, con respecto a sustancias similares, con el uso de TISSUCOL (BAXTER) o Beriplast P (Nycomed), como un pegamento biológico de esferas SIR (SIRTeX) como solución de microesferas biocompatible; y de epinefrina (adrenalina) perteneciente a las catecolaminas de actividad adrenérgica de tipo A y B, como agente vasoconstrictor local en los músculos lisos.

Los mejores resultados se han obtenido también con el uso del pegamento biológico Coseal (BAXTER), un sellador quirúrgico resultante de la inyección localizada de dos polietilenglicoles (PEG) sintéticos diferentes, de una solución diluida de ácido clorhídrico y de una solución de fosfato de sodio/carbonato de sodio.

30 Durante la administración, dichos polietilenglicoles y dichas soluciones forman un hidrogel que se adhiere a los tejidos y se une covalentemente a los mismos.

El comportamiento farmacológico del compuesto antitumoral de acuerdo con la presente invención se ha examinado en diferentes especies, haciendo uso de animales con neoplasias espontáneas o implantadas.

35 Los resultados de dichos estudios han demostrado, en modo de imagen, que después de la administración del compuesto en la herida, no se produce pérdida de microesferas radiomarcadas en los tejidos alrededor del área de su inoculación o aplicación.

Por medio de la autorradiografía, se ha demostrado, en particular, que la dosis inyectada en los animales probados permanece activa dentro del gel solidificado hasta 13 días después de su inyección.

El examen histológico en varios cerdos ha mostrado la necrosis de todas las células neoplásicas comprendidas en el área de administración del compuesto antitumoral y dicha área varía entre 0,6 y 3,2 mm.

40 La dosis administrada a los animales se ha considerado tumoricida para heridas entre 3 y 22 cc, y no se ha encontrado radioactividad en la sangre de los mismos.

Además, se han evaluado diferentes dosis de isótopo radiactivo de itrio (⁹⁰Y), de acuerdo con el volumen de la cavidad quirúrgica residual a rellenar o las dimensiones de la herida a tratar, como se resume adecuadamente en la siguiente Tabla 2.

45 Tabla 2

Volumen de la cavidad restante o de la herida (cc)	Actividad del isótopo ⁹⁰ Y (MBq)	Volumen del medicamento inyectado (mL)
1	259-370 (7-10 mCi)	3

3	444-555 (12-15 mCi)	4
5	592-740 (16-20 mCi)	6
10	1110-1480 (30-40 mCi)	12
20	2220-2960 (60-80 mCi)	24
>20	3000	24

La condición previa para la evaluación dosimétrica es que el isótopo radioactivo de itrio (⁹⁰Y) se distribuya homogéneamente dentro de la cavidad quirúrgica residual y dentro del gel solidificado que forma la matriz de dicho compuesto, obtenido mediante la inyección conjunta de TISSUCOL (BAXTER), o Beriplast P (Nycomed) y epinefrina.

- 5 Los diferentes componentes del gel hemostático que forma la matriz del compuesto antitumoral se han administrado a través de una jeringa de 2,5 mL mediante una infusión lenta realizada a través de un catéter coaxial especial con doble lumen.

La relación entre la solución de fibrinógeno-aprotinina, la solución de trombina-cloruro de calcio y la solución de microesferas SIR fue respectivamente de 1 mL: 0,75 mL: 0,25 mL.

- 10 En esta preparación, la actividad del isótopo radiactivo de itrio (⁹⁰Y) ha sido de 22 MBq (0,6 mCi).

La exposición del personal a los componentes del compuesto se ha evaluado por medio de un detector dosimétrico de termoluminiscencia (TDL), porque la preparación y el procedimiento de administración del compuesto deben considerarse potencialmente peligrosos.

- 15 Se ha estimado que dicha exposición supone manejar un dispositivo de 3 GBq con un tiempo para preparar la dosis de 30 minutos (para el personal técnico) y que sugiere una dosis promedio de 2 GBq en los pacientes y un tiempo para la inyección de la dosis de 20 minutos (para el personal médico).

Durante el trabajo, el detector se ha colocado cerca de la pelvis, en el cuello de la camiseta y en los dedos.

Los resultados se resumen en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Personal técnico	Dosis superficial (0,07 mm)	Dosis profunda (10 mm)
Pelvis mSv (mrem)	0,027 (2,7)	0,003 (0,3)
Ojos mSv (mrem)	0,026 (2,6)	0,004 (0,4)
Manos mSv (mrem)	0,35 (35)	
Personal médico	Dosis superficial (0,07 mm)	Dosis profunda (10 mm)
Pelvis mSv (mrem)	0,038 (3,8)	0,004 (0,4)
Ojos mSv (mrem)	0,12 (12)	0,054 (5,4)
Manos mSv (mrem)	0,35 (35)	

- 20 En un ejemplo no limitante, el proceso de producción del compuesto antitumoral de acuerdo con la presente invención comprende:

- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable a base de fibrinógeno y aprotinina;
 - una fase de preparación de un compuesto químico inyectable a base de trombina y cloruro de calcio;
 - 25 - una fase de dosificación previa de dichos compuestos químicos, dentro de jeringas desechables especiales, y el posterior almacenamiento a baja temperatura de los mismos;
 - una fase de calentamiento de dichos compuestos, cuando se van a utilizar, hasta la temperatura de 37 °C;
 - una primera fase de adición de dichos compuestos llevada a cabo por medio de una solución de microesferas biocompatibles, marcadas con un isótopo de alta energía para uso terapéutico, como el isótopo radiactivo de itrio (⁹⁰Y);
- 30

- una segunda fase de adición de dichos compuestos, llevada a cabo por medio de una solución a base de epinefrina;
- una fase de administración de dosis equivalentes de dichos compuestos, que determina la formación localizada de un gel hemostático que comprende sustancias añadidas enumeradas anteriormente, llevada a cabo por medio de un catéter coaxial especial con doble lumen.

5 En una posible realización, el proceso para la producción de dicho compuesto antitumoral comprende:

- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable que consiste en un polietilenglicol sintético y una solución diluida de ácido clorhídrico;
- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable que consiste en un polietilenglicol sintético y una solución de fosfato de sodio/carbonato de sodio;
- 10 - una fase de dosificación previa de dichos compuestos químicos dentro de jeringas desechables especiales, y el posterior almacenamiento a baja temperatura de las mismas;
- una fase de calentamiento de dichos compuestos en el momento de uso hasta la temperatura de 37 °C;
- una primera fase de adición de dichos compuestos, llevada a cabo por medio de una solución de microesferas biocompatibles, marcadas con un isótopo de alta energía para uso terapéutico, como el isótopo radiactivo de itrio (⁹⁰Y);
- 15 - una segunda fase de adición de dichos compuestos, llevada a cabo por medio de una solución basada en epinefrina;
- una fase de administración de dosis equivalentes de dichos compuestos, que determina la formación localizada de un hidrogel que comprende las sustancias de adición mencionadas anteriormente, llevada a cabo por medio de un catéter coaxial especial con doble lumen.
- 20 - jeringas desechables, y el posterior almacenamiento a baja temperatura de las mismas;
- una fase de calentamiento de dichos compuestos en el momento de uso hasta la temperatura de 37 °C;
- una primera fase de adición de dichos compuestos, llevada a cabo por medio de una solución de microesferas biocompatibles, marcadas con un isótopo de alta energía para uso terapéutico, como el isótopo radiactivo de itrio (⁹⁰Y);
- 25 - una segunda fase de adición de dichos compuestos, llevada a cabo por medio de una solución basada en epinefrina;
- una fase de administración de dosis equivalentes de dichos compuestos, que determina la formación localizada de un hidrogel que comprende sustancias de adición mencionadas anteriormente, llevada a cabo por medio de un catéter coaxial especial con doble lumen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto antitumoral, que comprende:
- un pegamento biológico que comprende dos compuestos químicos distintos inyectables;
- 5 una sustancia antineoplásica que comprende una solución de microesferas biocompatibles con acción de radioterapia como agente terapéutico, en la que dichas microesferas biocompatibles comprenden diámetros entre 20 y 60 μm y están marcadas con un isótopo radiactivo para uso terapéutico que tiene una emisión de electrones de alta energía y con una capacidad de penetración en el tejido de $> 5 \text{ mm}$, igual a 500-625 capas celulares;
- en el que dicho pegamento biológico es un gel hemostático, dispuesto para solidificarse, a fin de mantener la sustancia antineoplásica en el lugar.
- 10 2. Un compuesto antitumoral, que comprende:
- un pegamento biológico que comprende dos compuestos químicos distintos inyectables;
- una sustancia antineoplásica que comprende una solución de microesferas biocompatibles con acción de radioterapia como agente terapéutico, en la que dichas microesferas biocompatibles comprenden diámetros entre 20 y 60 μm y están marcadas con un isótopo radiactivo para uso terapéutico que tiene una emisión de electrones de alta energía y con una capacidad de penetración en el tejido de $> 5 \text{ mm}$, igual a 500-625 capas celulares;
- 15 en el que dicho pegamento biológico es un hidrogel, dispuesto para solidificarse, a fin de mantener la sustancia antineoplásica en el lugar.
3. Un compuesto antitumoral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho pegamento biológico inyectable está dispuesto para administrarse a los pacientes por medio de un catéter de doble lumen.
- 20 4. Un compuesto antitumoral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho isótopo contenido dentro de dichas microesferas biocompatibles es el isótopo radiactivo de itrio (^{90}Y).
5. Un proceso para la producción de un compuesto para uso antitumoral, caracterizado porque comprende:
- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable a base de fibrinógeno y aprotinina;
- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable a base de trombina y cloruro de calcio;
- 25 una fase de dosificación previa de dichos compuestos químicos, dentro de jeringas desechables especiales, y el posterior almacenamiento a baja temperatura de los mismos;
- una fase de calentamiento de dichos compuestos, cuando se van a utilizar, hasta la temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C}$;
- una primera fase de adición de dichos compuestos llevada a cabo por medio de una solución de microesferas biocompatibles, que comprende diámetros entre 20 y 60 μm y marcadas con un isótopo radiactivo de itrio de alta energía (^{90}Y);
- 30 una segunda fase de adición de dichos compuestos;
- una fase de uso de un catéter coaxial con doble lumen para dosificar en una proporción adecuada una cantidad de dichos compuestos, determinando la formación localizada de un gel hemostático que comprende las sustancias añadidas enumeradas anteriormente.
- 35 6. Un proceso para la producción de un compuesto para uso antitumoral, caracterizado porque comprende:
- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable que consiste en un polietilenglicol sintético y una solución diluida de ácido clorhídrico;
- una fase de preparación de un compuesto químico inyectable que consiste en un polietilenglicol sintético y una solución de fosfato de sodio/carbonato de sodio;
- 40 una fase de dosificación previa de dichos compuestos químicos dentro de jeringas desechables especiales, y el posterior almacenamiento a baja temperatura de las mismas;
- una fase de calentamiento de dichos compuestos en el momento de uso hasta la temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C}$;
- una primera fase de adición de dichos compuestos, llevada a cabo por medio de una solución de microesferas biocompatibles, que comprende diámetros entre 20 y 60 μm y marcados con un isótopo radiactivo de itrio de alta energía (^{90}Y);
- 45

una segunda fase de adición de dichos compuestos;

una fase de uso de un catéter coaxial con doble lumen para dosificar en una proporción adecuada una cantidad de dichos compuestos, determinando la formación localizada de un hidrogel que comprende las sustancias añadidas mencionadas anteriormente.

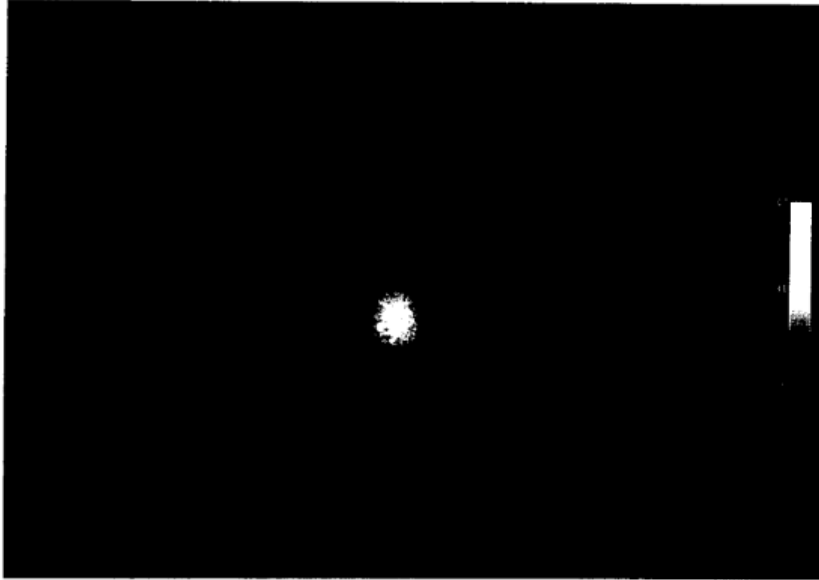


FIG. 1

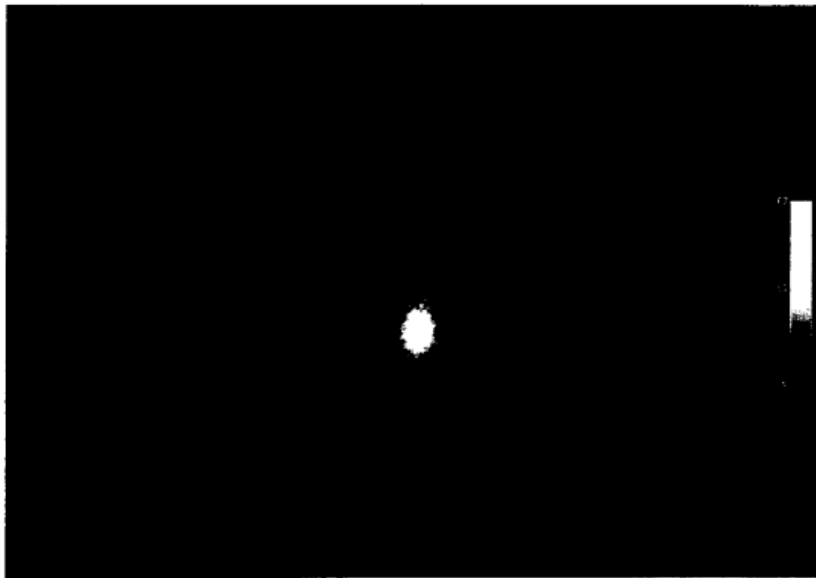


FIG. 2

FIG. 3

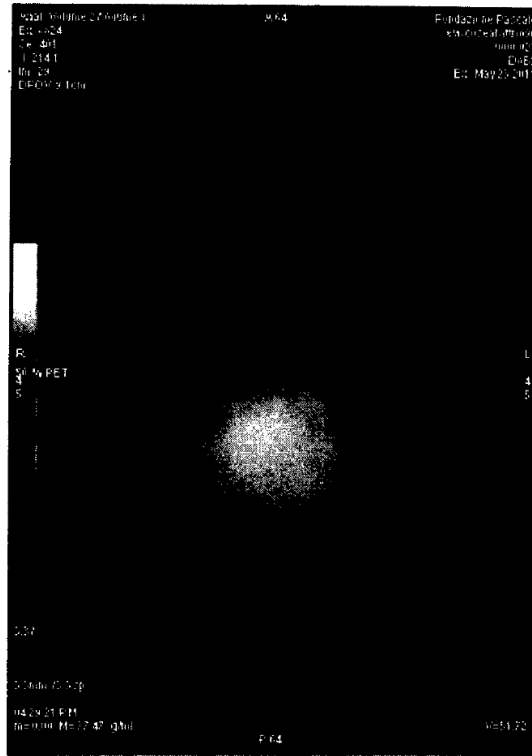
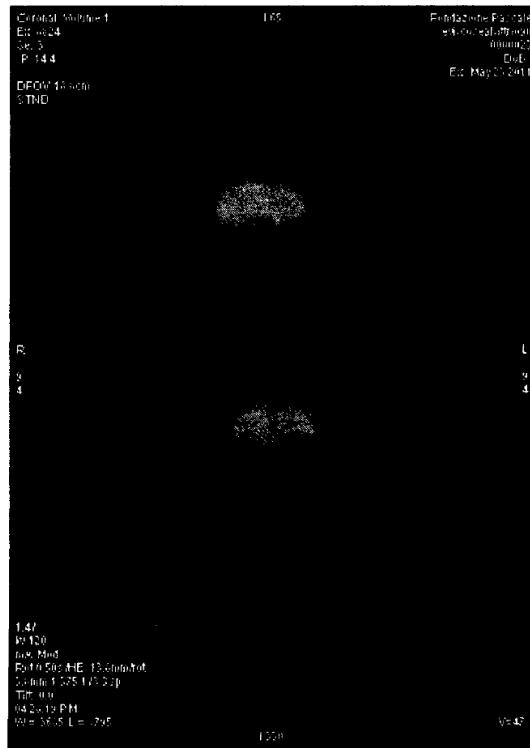
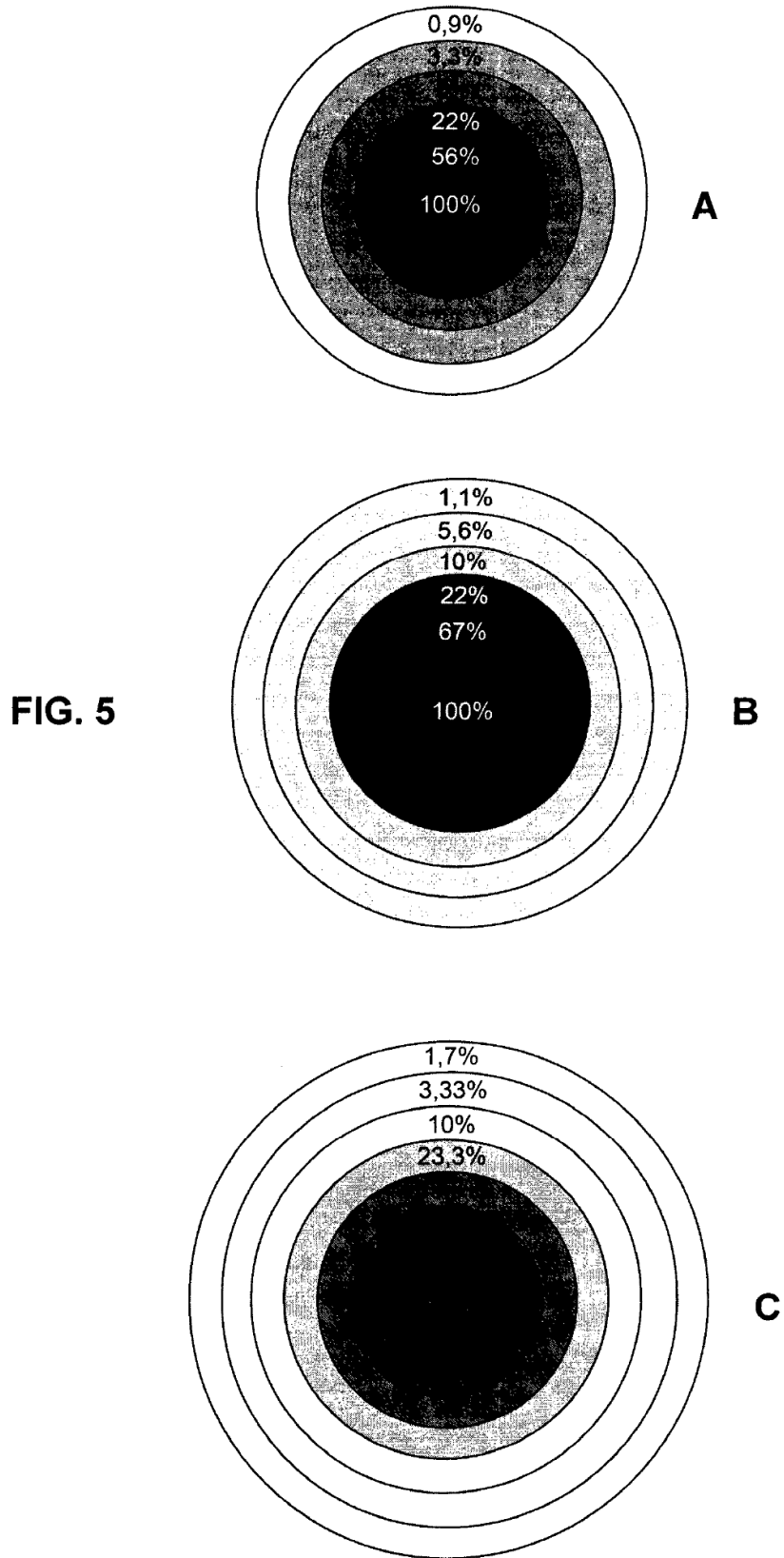


FIG. 4





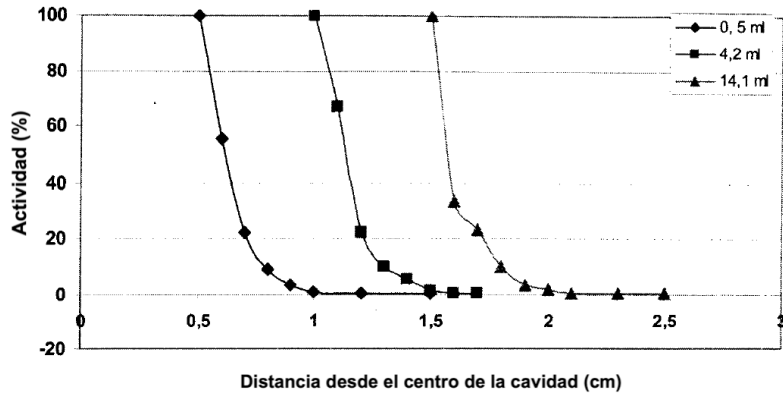


FIG. 6

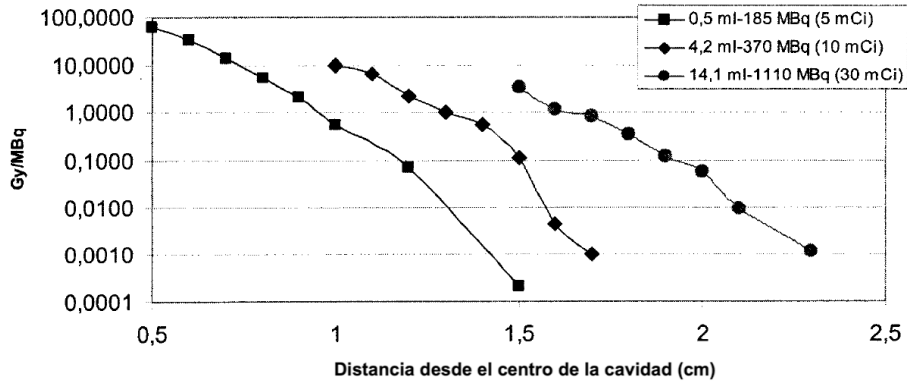


FIG. 7

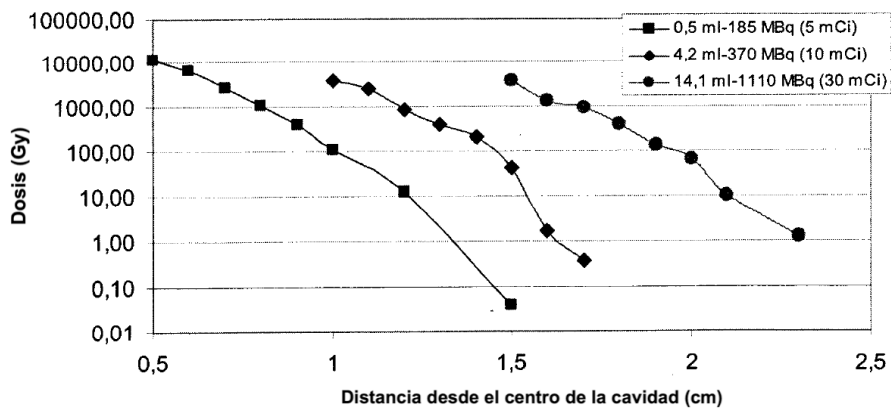


FIG. 8