

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 762 555**

51 Int. Cl.:

A61L 31/16 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61F 2/915 (2013.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014** **PCT/US2014/033671**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014** **WO14169137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014** **E 14727109 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019** **EP 2983730**

54 Título: **Dispositivos y métodos de administración local de fármacos para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

10.04.2013 US 201361810543 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
25.05.2020

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY
(50.0%)
77 Massachusetts Avenue
Cambridge, MA 02139, US y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(50.0%)

72 Inventor/es:

INDOLFI, LAURA;
EDELMAN, ELAZER R.;
LANGER, ROBERT S.;
CLARK, JEFFREY W.;
TING, DAVID T.;
FERRONE, CRISTINA ROSA ANNAMARIA y
LIGORIO, MATTEO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 762 555 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

Dispositivos y métodos de administración local de fármacos para el tratamiento del cáncer

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con N.º 61/810.543, presentada el 10 de abril de 2013.

10 **Campo técnico**

La presente divulgación pertenece en general al campo de los dispositivos de administración de fármacos, y más particularmente se refiere a dispositivos implantables y medicamentos que proporcionan una liberación controlada del fármaco localmente en los sitios del tejido donde sea necesario, como en el tratamiento de tumores de páncreas, sistema biliar, vesícula biliar, hígado, intestino delgado o colon.

Antecedentes

20 El cáncer de páncreas es la cuarta causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer en los Estados Unidos. (American Cancer Society Statistics, 2011). El noventa y cuatro por ciento de los pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas mueren en los 5 años siguientes al diagnóstico, de tal modo que el cáncer de páncreas tiene la tasa de mortalidad más alta de todos los cánceres principales. Si bien se prevé un aumento del cincuenta y cinco por ciento en los nuevos casos de cáncer de páncreas en las próximas dos décadas, no se han desarrollado métodos de detección temprana.

25 La forma más frecuente de cáncer de páncreas es el adenocarcinoma ductal (PDAC), que representa el noventa y cinco por ciento de todos los tumores pancreáticos. La gran mayoría de los pacientes con PDAC padecen una morbilidad significativa por el crecimiento local del tumor, que incluye síntomas como dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos e ictericia. Desafortunadamente, la mayoría de los PDAC diagnosticados no son resecables, lo que limita las terapias para el control local de la enfermedad a una combinación de radiación y quimioterapia.

30 A pesar del desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos, el PDAC sigue siendo muy resistente a las terapias administradas por vía sistémica, debido en parte a (i) una administración deficiente del fármaco por la falta de vasculatura local que limita la distribución del fármaco dentro del tumor y a (ii) una respuesta fibrótica a las células tumorales que restringen la penetración del fármaco. Estas terapias sistémicas no pueden superar estos factores debido a la limitada residencia local y a las toxicidades relacionadas con la dosis que impiden el uso de altas concentraciones de fármaco. Por ejemplo, la terapia con gemcitabina tiene una tasa de respuesta del diez por ciento, y los regímenes que aumentan la respuesta también aumentan la toxicidad sistémica (por ejemplo, el régimen de FOLFIRINOX tiene una tasa de respuesta del treinta y uno por ciento pero con una mayor toxicidad sistémica).

35 (Conroy, T. et al, New England J. Medicine, 364:1817-25 (2011)). Ranganath et al.; Biomaterials 2010, 5199-5207 describe dispositivos que comprenden paclitaxel para el tratamiento del glioblastoma.

40 En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de métodos y dispositivos mejorados para la terapia del cáncer, en particular para reducir los problemas asociados a la administración sistémica de agentes quimioterapéuticos para tratar tumores. Sería deseable tener mejores enfoques para tratar los tumores en el páncreas y otros sitios intraperitoneales, el sistema biliar, vesícula biliar, hígado, intestino delgado y colon.

Sumario

50 En un aspecto, los medicamentos según la reivindicación 1 se proporcionan para tratar un tumor del páncreas.

En otro aspecto, se proporcionan dispositivos de liberación de fármaco según la reivindicación 8 para el tratamiento de un tumor del páncreas.

55 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1A es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo liberador de fármacos en forma de stent.

La FIG. 1B es una vista de un corte transversal de uno de los puntales del stent de la FIG. 1A.

60 La FIG. 2A es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de liberación de fármaco.

La FIG. 2B es una vista de un corte transversal del dispositivo de liberación de fármaco de la FIG. 2A.

La FIG. 3A es una vista en perspectiva de una realización de un dispositivo de liberación de fármaco.

La FIG. 3B es una vista de un corte transversal del dispositivo de liberación de fármaco de la FIG. 3A.

65 La FIG. 4 es un diagrama de proceso que ilustra una realización de un método para fabricar dispositivos de liberación de fármaco.

La FIG 5 es una figura de microscopía electrónica de barrido de un dispositivo de liberación de fármaco.

La FIG. 6 es una figura de microscopía electrónica de barrido de un dispositivo de liberación de fármaco.

La FIG. 7 es un diagrama que ilustra el tratamiento de células tumorales a lo largo del tiempo con un dispositivo de liberación de fármaco.

La FIG. 8 es un gráfico que muestra la cantidad de paclitaxel liberado con el tiempo desde un dispositivo de liberación de fármaco *in vitro*.

La FIG. 9 es un gráfico que muestra el porcentaje de paclitaxel liberado con el tiempo desde dispositivos de liberación de fármaco con diferentes composiciones de película *in vitro*.

La FIG. 10 es un gráfico que muestra la cantidad de paclitaxel liberado con el tiempo desde dispositivos de liberación de fármaco con diferentes composiciones de película *in vitro*.

La FIG. 11 es un conjunto de micrografías que muestran cinco de las seis líneas celulares de adenocarcinoma pancreático (PDAC 1-6) utilizadas en estudios *in vivo*.

La FIG. 12 es un gráfico que muestra la densidad óptica a lo largo del tiempo de cinco de las seis líneas celulares de adenocarcinoma pancreático (PDAC 1-6) utilizadas en estudios *in vivo*.

La FIG. 13 es un gráfico que muestra la viabilidad celular a diversas concentraciones de fármacos de cinco de las seis líneas celulares de adenocarcinoma pancreático (PDAC 1-6) utilizadas en estudios *in vivo*.

La FIG. 14 es un gráfico que muestra el crecimiento relativo del tumor con el tiempo de PDAC-3 cuando se trata con un dispositivo de liberación de paclitaxel frente a cuando se trata con paclitaxel por vía intravenosa.

La FIG. 15 es un gráfico que muestra el crecimiento relativo del tumor con el tiempo de PDAC-6 cuando se trata con un dispositivo de liberación de paclitaxel frente a cuando se trata con paclitaxel por vía intravenosa.

La FIG. 16 es un gráfico que muestra la reducción relativa del tumor de un dispositivo de liberación de fármaco frente al tratamiento con fármaco intravenoso para PDAC-3 y PDAC-6.

La FIG. 17 es un gráfico que muestra el peso de un páncreas tratado con un dispositivo de liberación de fármaco frente al tratamiento con fármaco intravenoso para PDAC-3 y PDAC-6.

La FIG. 18 es un gráfico que muestra la correlación espacial media de tejido/fármaco de los sitios pancreáticos tratados con un dispositivo de liberación de fármaco frente al tratamiento con fármaco intravenoso.

Descripción detallada

Se han desarrollado sistemas locales mejorados de administración de fármacos que son capaces de administrar eficazmente agentes quimioterapéuticos a los tumores en dosis más altas en comparación con la administración sistémica IV. Sorprendentemente, se descubrió que los sistemas eran capaces de lograr cinco veces la presencia y distribución del fármaco dentro del tumor en comparación con la terapia IV en un modelo animal. En consecuencia, estos dispositivos y métodos descritos en el presente documento (en donde los métodos no son parte de las reivindicaciones) evitan ventajosamente los obstáculos terapéuticos conocidos y pueden proporcionar la administración local de altos niveles de agentes citotóxicos convencionales, así como novedosos, para una citotoxicidad eficaz de las células tumorales y una toxicidad celular residual mínima.

Los métodos y dispositivos descritos en el presente documento utilizan una mezcla de un polímero degradable y un fármaco quimioterapéutico, en donde la mezcla está en forma de una película que tiene un grosor de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 1000 μm y en donde la película está configurada para proporcionar una liberación controlada, mediante la degradación *in vivo* del polímero en el sitio del tejido, de una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco quimioterapéutico en el sitio del tejido del tumor. Por ejemplo, los métodos y dispositivos se pueden usar para tratar localmente tumores del páncreas, sistema biliar, vesícula biliar, hígado, intestino delgado o colon, entre otros. En ciertas realizaciones, el dispositivo se implanta en un sitio del tejido pancreatobiliar o intraperitoneal. Por ejemplo, estos dispositivos pueden colocarse en el árbol pancreatobiliar para dirigir el medicamento a su objetivo y evitar el cierre del tracto pancreatobiliar por el crecimiento de células cancerosas. Como tales, estos métodos y dispositivos también pueden ser adecuados para el tratamiento de otros cánceres del árbol biliar, incluidos, pero sin limitarse a, colangiocarcinoma, cáncer de vesícula biliar, linfoma y tumores metastásicos.

Dispositivos liberadores de fármaco

En ciertas realizaciones, como se muestra en las FIGS. 1-3, se describe un dispositivo liberador de fármaco para el tratamiento de un tumor del páncreas, sistema biliar, vesícula biliar, hígado, intestino delgado o colon. El dispositivo incluye una película que tiene un grosor de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 1000 μm e incluye una mezcla de un polímero degradable y un fármaco quimioterapéutico. El dispositivo está configurado para implantarse en un sitio del tejido de un paciente, estando la película configurada para proporcionar la liberación controlada, mediante la degradación *in vivo* del polímero en el sitio del tejido, de una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco quimioterapéutico en el sitio del tejido para tratar el tumor. Por ejemplo, el sitio del tejido puede ser un conducto biliar o pancreático.

Como se usa en el presente documento, el término "película" se refiere a un revestimiento, capa, parche o estructura en forma de lámina relativamente delgada formada al menos en parte por la mezcla del polímero degradable y el fármaco quimioterapéutico. Como se describe con más detalle a lo largo de esta divulgación, la película puede ser autoportante o puede estar adherida o dispuesta de otro modo sobre un sustrato de soporte. La película puede ser flexible o rígida. En ciertas realizaciones, la película tiene un grosor de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 500 μm . En una realización, la película tiene un grosor de menos de aproximadamente 100 μm . En una realización, la

película tiene un grosor de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 100 µm. Sin embargo, debe entenderse que los intervalos de grosor de película divulgados en el presente documento son meramente ilustrativos, y que pueden usarse otros grosores de película, incluidos grosores superiores a aproximadamente 1000 µm, sin apartarse del espíritu de la presente divulgación.

La película incluye una mezcla de un polímero degradable y un fármaco quimioterapéutico y está configurada para proporcionar una liberación controlada del fármaco por la degradación *in vivo* del polímero en el sitio del tejido. En una realización, la mezcla incluye de aproximadamente 1 por ciento en peso a aproximadamente 10 por ciento en peso del fármaco quimioterapéutico. En una realización, la película está configurada para liberar fármaco en una cantidad de aproximadamente 0,5 pg a aproximadamente 1000 mg por semana.

De acuerdo con la invención, el polímero degradable comprende poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Por ejemplo, la película puede contener copolímeros de PLGA con o sin terminaciones éster, que incluyen pero no se limitan a PLGA 50:50, 75:25 y 65:35. Ventajosamente, el PLGA y otros polímeros degradables pueden proporcionar la capacidad de modular la cinética de liberación del fármaco de la película, en comparación con otros determinados materiales poliméricos, como poliuretano, con el cual el control de la cinética de liberación es más difícil.

En un ejemplo, que no es parte de la presente invención, el polímero degradable es un polímero degradable hidrolíticamente. Es decir, el polímero sufre una escisión hidrolítica del enlace que da como resultado la degradación del polímero. Por ejemplo, la liberación del fármaco desde la película puede controlarse mediante la degradación hidrolítica, no enzimática, del polímero en el sitio del tejido. Tal perfil de cinética de liberación de fármaco puede ser particularmente deseable para sitios de implantación, tales como sitios pancreatobiliares, donde la presencia de enzimas es alta. De hecho, el páncreas es uno de los órganos más desafiantes para diseñar y fabricar una plataforma dedicada de liberación de fármaco debido a su posición anatómica junto con su producción masiva de enzimas digestivas.

Se han hecho intentos previos para diseñar un stent liberador de fármaco pancreatobiliar utilizando un método basado en poliuretano para tratar los PDAC. (véase Lee et al., "The Effect on Porcine Bile Duct of a Metallic Stent Covered with a Paclitaxel-Incorporated Membrane", *Gastrointest. Endosc.* 61(2):296-301, Feb. 2005). Sin embargo, estos dispositivos tenían una capacidad limitada para controlar la erosión del polímero y, por lo tanto, mantener una liberación adecuada y sostenida del fármaco. Específicamente, la erosión del poliuretano permitió la formación de grietas superficiales en el polímero, lo que provocó una liberación impredecible del fármaco. Dado que una degradación del polímero *in vivo*/perfil de liberación del fármaco confiable y predecible es importante, ese trabajo anterior no logró mostrar mejoras en el resultado clínico. En consecuencia, es deseable que la degradación masiva hidrolítica del polímero se produzca a través de los fluidos circundantes que embeben la capa de recubrimiento, para provocar la degradación en masa e iniciar la liberación del fármaco, sin causar grietas superficiales. Como se describe con más detalle en el presente documento, se ha observado con el PLGA dicha degradación hidrolítica masiva controlable sin agrietamiento.

En un ejemplo, que no es parte de la presente invención, el polímero degradable incluye un polímero sensible a la radiación configurado para liberar el fármaco en respuesta a la exposición del paciente a la radiación.

Como se discute con más detalle en la sección de Ejemplos, la película se puede preparar por evaporación del disolvente en una solución que tiene una concentración de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 por ciento en peso del volumen del polímero. En ciertas realizaciones, la película se prepara por evaporación del disolvente en una solución que tiene una concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 por ciento en peso del volumen del polímero.

La película opcionalmente puede incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden combinar en la mezcla con el polímero degradable y el agente quimioterapéutico.

De acuerdo con la presente invención, el fármaco quimioterapéutico comprende paclitaxel.

Según la invención, el fármaco quimioterapéutico es paclitaxel y el polímero degradable es poli(ácido láctico-co-glicólico). De acuerdo con la invención, para tal composición de película, la cantidad terapéuticamente efectiva es al menos aproximadamente 1 mg/día de paclitaxel. En una realización, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad media promedio de 5 mg/día a 125 mg/día de paclitaxel.

En ciertas realizaciones, la degradación masiva de la película se puede ajustar desde unos pocos días hasta varios meses (por ejemplo, 12 meses o más). En una realización, la película está configurada para degradarse en un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 12 meses después de la implantación, por ejemplo, entre 30 y 120 días. En una realización, la película está configurada para degradarse en un período de menos de 2 años.

En ciertas realizaciones, el dispositivo está configurado para liberar el fármaco quimioterapéutico de acuerdo con un perfil de la cinética de liberación definido. Por ejemplo, el perfil de la cinética de liberación puede incluir un período de

- retraso de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días después de la implantación del dispositivo en el sitio del tejido. Por ejemplo, durante el período de retraso puede liberarse una cantidad subterapéuticamente efectiva del fármaco (por ejemplo, por difusión del fármaco presente en la superficie de la película). El retraso facilita ventajosamente al menos algo de curación de los tejidos normales en el sitio de implantación (por ejemplo, adyacentes al tumor) antes de la liberación de la exposición a cantidades terapéuticamente efectivas (relativamente más grandes) del agente quimioterapéutico. Este perfil de liberación reduce el riesgo de infección, perforación, hemorragia y otras complicaciones. Es decir, el período de retraso evita una liberación en ráfaga y permite que el paciente tenga tiempo suficiente para recuperarse de la cirugía antes de que se libere el fármaco quimioterapéutico.
- Después del período de retraso, o liberación lenta, se produce la aceleración de la liberación a un nivel terapéuticamente eficaz. Por ejemplo, la película puede configurarse para proporcionar una velocidad de liberación inicial del fármaco quimioterapéutico que es sustancialmente lineal, después del período de retraso. En una realización, la liberación de la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco quimioterapéutico, después del período de retraso, tiene una velocidad de liberación inicial que es sustancialmente lineal durante al menos 3 días.
- En ciertas realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco se libera durante un período de tratamiento de aproximadamente 10 días a aproximadamente 1 año. En una realización, se libera una cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco durante un período de tratamiento de aproximadamente 10 días a aproximadamente 90 días. En una realización, se libera una cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco durante un período de tratamiento de aproximadamente 30 días. En ciertas realizaciones, una liberación inicial de fármaco en una liberación sustancialmente lineal comienza desde aproximadamente el día 5 hasta aproximadamente 60 días. Por lo tanto, una alta concentración del fármaco se libera localmente durante un corto período de tiempo. Este régimen de tratamiento agresivo ataca el tumor y lo hace revertir en el menor tiempo posible.
- El perfil de la cinética de liberación de la película puede adaptarse según la selección del polímero degradable. Por ejemplo, el PLGA muestra un perfil de liberación bifásico, ya que la difusión y la degradación proporcionan dos picos de liberación diferentes. En consecuencia, el PLGA muestra un perfil de liberación sostenida muy ajustable que incluye un desfase o retraso inicial, un período de liberación lineal inicial, y luego una meseta de liberación.
- Estos dispositivos pueden fabricarse en varias formas y tamaños para adaptarse a diferentes sitios y métodos de implantación. Por ejemplo, el sitio del tejido puede ser un sitio del tejido pancreatobiliar, en cuyo caso puede preferirse un stent o dispositivo tubular, o el sitio del tejido puede ser un sitio del tejido intraperitoneal, en cuyo caso puede preferirse un dispositivo de malla o parche. El dispositivo puede implantarse en un procedimiento quirúrgico abierto o laparoscópicamente.
- En ciertas realizaciones, el dispositivo incluye además un sustrato biocompatible al que se adhiere la película o se fija de otra manera. Por ejemplo, el sustrato puede ser cualquier estructura adecuada para la implantación en un paciente en un sitio del tejido deseado. Por ejemplo, el sustrato puede ser un stent, tubo, parche o una estructura de malla. El sustrato puede ser flexible o rígido. El sustrato puede estar hecho de cualquier material adecuado o combinación de materiales. Por ejemplo, el sustrato puede incluir un metal, un polímero o un material cerámico. En ciertas realizaciones, el sustrato incluye aleación de acero inoxidable, aleación de cromo y cobalto, nitinol, aleación de platino, aleación de titanio, silicona, politetrafluoroetileno expandido (PTFEe) o polietileno.
- En ciertas realizaciones, el dispositivo puede configurarse para insertarse en un conducto biliar o pancreático de un paciente. El término "configurado" en esta realización significa que el dispositivo tiene dimensiones, geometría, materiales de construcción, flexibilidad/suavidad adecuados (por ejemplo, valor del durómetro) para inserción y uso dentro de un conducto biliar o pancreático de un paciente. Por ejemplo, el dispositivo puede configurarse para evitar el cierre de un conducto pancreático en el que se implanta. Por ejemplo, un stent de liberación de fármaco puede reducir la reoclusión, que es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer pancreático y biliar que reciben stents por obstrucciones biliares. En las FIGS. 1A-1B se muestra una realización. El stent 100 de liberación de fármaco incluye puntales 102 que tienen una película 106 dispuesta sobre un sustrato 104 de puntal.
- En diversas realizaciones, el stent puede ser un stent expandible con balón o autoexpandible, o el stent puede no expandirse. El stent puede o no tener una estructura reticular abierta. Es decir, el stent puede tener o no una o más aberturas en la pared lateral. El stent también puede tener o no aletas de anclaje en sus extremos. En una realización, el stent tiene una longitud de aproximadamente 0,5 cm a aproximadamente 18 cm y un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 30 mm. Por ejemplo, un stent puede tener una longitud de aproximadamente 3 cm a aproximadamente 18 cm y un diámetro de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm.
- Como se muestra en las FIGS. 3A-3B, el dispositivo 300 incluye un parche 304 de sustrato que tiene una película 306 dispuesta sobre el mismo. El parche puede ser rígido o flexible. El sustrato también puede ser una malla flexible o rígida sobre la cual se dispone la película. En ciertas realizaciones, el dispositivo está configurado para ser implantado directamente sobre el tumor.
- En ciertas realizaciones, como se muestra en las FIGS. 2A-2B, el dispositivo 200 incluye la película 206, que es autoportante y no está soportada por un sustrato. El dispositivo puede ser un dispositivo de tipo parche flexible/plegable

o rígido. En ciertas realizaciones, el dispositivo está configurado para ser implantado directamente sobre el tumor. También se contemplan otras construcciones y geometrías de sustrato.

En ciertas realizaciones, la película se puede adherir o disponer sobre el sustrato mediante recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, sinterización o cualquier forma de adhesión o recubrimiento sobre cualquier aspecto o parte del sustrato. Se pueden usar otras técnicas de recubrimiento y estas son conocidas por los expertos en la materia. En ciertas realizaciones, la película se adhiere al sustrato en un grosor uniforme de aproximadamente 2 a aproximadamente 500 μm . Por ejemplo, la película puede tener un grosor uniforme de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm . En ciertas realizaciones, la película es una composición homogénea, lisa, no porosa que tiene un grosor uniforme. El grosor puede seleccionarse en función de la cinética de degradación/liberación deseada y la carga útil total del fármaco necesaria, por ejemplo.

En otras realizaciones, el recubrimiento puede depositarse en una serie de regiones discretas en o sobre el sustrato. En un ejemplo, el sustrato puede tener una pluralidad de agujeros pasantes o regiones cóncavas que sirven como depósitos y están cargados con el material de recubrimiento del fármaco.

Métodos de tratamiento (no parte de la invención)

Los métodos (no parte de la invención) de tratamiento de un tumor del páncreas, sistema biliar, vesícula biliar, hígado, intestino delgado o colon, se describen en el presente documento, incluyendo: (i) implantar un dispositivo de liberación de fármaco en un sitio del tejido de un paciente que necesita tratamiento, teniendo el dispositivo una película que incluye una mezcla de un polímero degradable y un fármaco quimioterapéutico, en donde la película tiene un grosor de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 1000 μm , y (ii) liberar una cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco quimioterapéutico desde la película hasta el sitio del tejido para tratar el tumor, en donde la liberación de la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco quimioterapéutico desde la película está controlada mediante la degradación *in vivo* del polímero en el sitio del tejido. El dispositivo liberador de fármaco puede incluir cualquiera del dispositivo, película, polímero, fármaco, sustrato u otras características descritas en el presente documento, así como alternativas de los mismos, que también están dentro del alcance de esta divulgación.

En una realización, la liberación de la cantidad terapéuticamente efectiva del fármaco quimioterapéutico tiene una velocidad de liberación sustancialmente lineal después de un período de retraso de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días después de la implantación del dispositivo en el sitio del tejido. Por ejemplo, el período de retraso puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 días. En ciertas realizaciones, se libera una cantidad subterapéuticamente efectiva del fármaco durante el período de retraso.

En una realización, el fármaco quimioterapéutico es paclitaxel y el polímero degradable es poli(ácido láctico-co-glicólico). Por ejemplo, para tal composición de película, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser de al menos aproximadamente 1 mg/día del paclitaxel. En una realización, la cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad media promedio de 5 mg/día a 125 mg/día de paclitaxel. En una realización, se libera una cantidad terapéuticamente efectiva de fármaco durante un período de tratamiento de aproximadamente 10 días a aproximadamente 90 días. En una realización, el polímero degradable está configurado para degradarse en un período de aproximadamente 1 día a aproximadamente 12 meses después de la implantación.

En realizaciones en las cuales el dispositivo incluye un sustrato, la implantación del dispositivo puede incluir insertar el dispositivo en un conducto biliar o pancreático del paciente o implantar el dispositivo directamente sobre el tumor. En una realización, el sustrato es un stent que se expande con balón y la etapa de implantar el dispositivo incluye inflar un globo para expandir el stent.

Los dispositivos y métodos de liberación de fármaco descritos en el presente documento pueden usarse junto con la quimioterapia sistémica actual, la radiación externa y/o la cirugía para prolongar la supervivencia de los pacientes. Estos dispositivos y métodos proporcionan ventajosamente la administración local de quimioterapia para el tratamiento de cánceres pancreatobiliares. Se cree que la modificación de las barreras conocidas de administración de fármacos (es decir, hipovascularidad y respuesta estromática desmoplásica significativa) puede sensibilizar las células tumorales primarias pancreáticas en las dosis estándar de las terapias citotóxicas. Por tanto, estos dispositivos y métodos pueden utilizar citotóxicos convencionales con eficacia en el cáncer de páncreas, así como nuevos agentes de tratamiento que no pueden tolerarse en la administración sistémica.

Los dispositivos y métodos de liberación de fármaco descritos en el presente documento pueden entenderse más completamente a la vista de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Utilizando estudios en animales *in vitro* e *in vivo*, se determinó que un dispositivo basado en película configurado para liberar agentes quimioterapéuticos puede usarse para tratar localmente adenocarcinomas.

Estudios *in vitro*

Se prepararon muestras de sustrato recubiertas con película de fármaco-polímero de acuerdo con el proceso mostrado en la FIG. 4. Específicamente, se combinó una solución de paclitaxel en acetona **400** con una solución de PLGA en acetona **402** para formar una solución de paclitaxel y PLGA en acetona **404**. Esta solución se vertió en un disco de acero inoxidable **406** y a continuación el disolvente se evaporó para formar una muestra **408** que tiene una película de fármaco-polímero **412** recubierta sobre el sustrato **414**.

En un ejemplo, se disolvió PLGA 50:50 (Resomer® RG502) en acetona a varias concentraciones: 5 %, 10 %, y 20 % p/v, y se combinó con soluciones que contienen 200 µg de paclitaxel (Invitrogen®). Cada solución de PLGA-paclitaxel se agitó y se vertió en un disco de acero inoxidable AISI 316L de 6 mm. Para estudiar la liberación del fármaco de los dispositivos, se añadió una proporción 1:250 de fármaco fluorescente a la solución, y el disco se colocó en PBS y se incubó a 37 °C. En momentos seleccionados, se analizó una alícuota de sobrenadante y se reemplazó por medio nuevo. La FIG. 8 muestra la cantidad de paclitaxel liberado de la muestra constituida por 10 % p/v de PLGA. Esta muestra mostró un inicio retrasado de la cinética de liberación y una liberación continua sostenida después de diez días.

En otro ejemplo, se analizaron dos muestras diferentes: discos de acero inoxidable recubiertos con PED_10_200 y PED_20_400, que diferían entre sí por la concentración de PLGA (10 o 20 % p/v) y por la cantidad de paclitaxel (200 o 400 µg). Las FIGS. 9 y 10 muestran el porcentaje y la cantidad de paclitaxel liberado con el tiempo. Se observó que la concentración del polímero en la película podría usarse para ajustar el perfil de liberación del fármaco.

Las muestras también se caracterizaron completamente en términos de peso, morfología y grosor del recubrimiento de película. La caracterización química de la superficie se realizó mediante análisis en dispersión de energía (EDAX, Oxford mod. INCA 200) usando microscopía electrónica de barrido (SEM, Leica 420). El análisis por microscopía electrónica mostró una capa de PLGA homogénea, lisa, no porosa que recubre la superficie metálica. Las representaciones morfológicas mostraron una apariencia superficial uniforme, no observándose grietas ni burbujas y con una distribución homogénea de paclitaxel. Los análisis también se realizaron en diferentes lugares a lo largo de la superficie de recubrimiento donde cada medición confirmó la presencia de elementos atómicos poliméricos en la relación estequiométrica esperada.

Como se ilustra en las FIGS. 5-6, el grosor se calculó utilizando el software SEM que revela un valor constante en todas las ubicaciones investigadas. La FIG. 5 representa el grosor (~70 µm), la uniformidad y la homogeneidad de la película PED_10_200 en un disco de acero inoxidable 316L que tiene un grosor de aproximadamente 500 µm. La FIG. 6 representa el grosor (~90 µm), la uniformidad y la homogeneidad de la película PED_20_400 en un disco de acero inoxidable 316L que tiene un grosor de aproximadamente 500 µm. Se descubrió que el grosor de la capa de recubrimiento puede modularse mediante una selección oportuna de la concentración de polímero. Esta observación es crítica dada la estrecha relación de la cinética de degradación de PLGA y, por lo tanto, la velocidad de elución de paclitaxel, en función del grosor. Específicamente, esta metodología dio como resultado una tecnología de plataforma que garantiza resultados similares para diferentes formulaciones, como se destaca por la pequeña diferencia de grosor entre PED_10_200 y PED_20_400 (véanse las Figuras 5-6, 9-10).

En resumen, se logró la liberación controlada de paclitaxel marcado con fluorescencia durante más de un mes de duración a partir de muestras donde la cinética de liberación era altamente ajustable usando diferentes proporciones de PLGA y paclitaxel. En particular, un período de amortiguación de liberación retardada podría modularse al aumentar la concentración de polímero en la fase orgánica. Este retraso inicial dependiente de la formulación podría adaptarse para permitir un tiempo de curación adecuado para los pacientes después de la implantación quirúrgica. Después de esta fase de curación, el dispositivo liberaría su carga útil de fármaco a una velocidad constante y predecible, incluido un período de liberación inicialmente lineal. Además, el dispositivo puede diseñarse para liberar diferentes cantidades de agente quimioterapéutico con una cinética similar. Al duplicar tanto el contenido del fármaco como la concentración de polímero, las formulaciones de película se ajustaron para lograr una liberación lineal inicial de paclitaxel (véanse las figuras 8-10). Además, el aumento de la dosis liberada y el tiempo de tratamiento *in vitro* aumentó de 45 días (para la dosis más baja) a 60 días (para la dosis más alta) (véanse las Figuras 8-10).

En los dispositivos implantados, la biocompatibilidad y la esterilidad son un requisito primordial. Por tanto, también se probó la interacción entre los dispositivos esterilizados por radiación UV y el cultivo de células endoteliales a lo largo del tiempo. Los discos recubiertos se esterilizaron durante la noche bajo radiación UV. Se observó que las células en contacto con el disco recubierto esterilizado eran vitales y mostraban un crecimiento y una morfología normales. No se encontró contaminación bacteriana o fúngica después de 3 días de cocultivo. Además, la incubación de las muestras en medios acuosos puso de manifiesto una gran adherencia al sustrato metálico como se muestra por la presencia de recubrimiento en puntos de tiempo posteriores y la degradación homogénea del polímero.

Estos estudios *in vitro* demuestran la capacidad de lograr un recubrimiento de película polimérica sobre un sustrato y optimizar las propiedades de la interfaz, la adhesión, la degradación y la cinética de liberación del fármaco. Al cambiar las condiciones de procesamiento (p. ej., relación polímero:disolvente, cantidad de fármaco, tiempo de evaporación, condición de evaporación), es posible modular el grosor de la capa de recubrimiento y, por lo tanto, adaptar la cinética de degradación de la película. Por ejemplo, debido a que el perfil de liberación es una función del grosor del polímero,

los perfiles cinéticos de estos dispositivos se pueden adaptar fácilmente, de modo que la actividad farmacéutica de un dispositivo se puede seleccionar simplemente ajustando los parámetros de recubrimiento para satisfacer la necesidad del paciente.

5 Estudios *in vivo*

Como se muestra en las FIGS. 11-13, se generaron seis líneas celulares de adenocarcinoma de páncreas (PDAC 1-6) recién establecidas a partir de ascitis metastásica en pacientes incluidos en un protocolo aprobado por IRB en el Hospital General de Massachusetts (se muestran cinco de las seis líneas PDAC). Las líneas celulares se inyectaron ortotópicamente en ratones inmunodeficientes NOD/SCID/yc para identificar el sistema óptimo de modelo de tumor de xenoinjerto para probar el dispositivo de polímero liberador de fármaco.

Los xenoinjertos ortotópicos pancreáticos formaron tumores en ratones con histologías variadas. Por ejemplo, la línea celular PDAC-6 desarrolló la respuesta más desmoplásica en comparación con otras líneas celulares *in vivo*. Específicamente, un xenoinjerto ortotópico de PDAC-6 teñido con hematoxilina y eosina mostró células tumorales epiteliales rodeadas por una respuesta estromal desmoplásica. La línea PDAC-3 tenía un aspecto mesenquimatoso, migratorio y quimiorresistente, mientras que la línea PDAC-6 tenía un aspecto epitelial, con un alto nivel de estroma, no muestra migración y es quimiosensible. Por lo tanto, las líneas celulares derivadas del paciente reflejan la variabilidad de la respuesta de los pacientes con PDAC a la quimioterapia, mostrando diferentes sensibilidad a paclitaxel *in vitro* e *in vivo*.

Se implantó un dispositivo liberador de paclitaxel (PED) en los ratones en la semana 4. Los resultados de los estudios de xenoinjerto de ratón se muestran en las Figs. 14-18. En general, se observó una disminución en el crecimiento relativo del tumor en las líneas celulares PDAC-3 y PDAC-6 con el uso de un dispositivo de liberación de fármaco. Es decir, los datos del modelo de tumores de ratones muestran la eficacia de las plataformas locales de administración de fármaco para el tratamiento del cáncer de páncreas. La FIG. 7 muestra el mecanismo de reducción celular del PDAC de la película **706** polímero-fármaco. Específicamente, tras la implantación en un sitio del tejido, la película **706**, que está dispuesta sobre el sustrato **704** e incluye un fármaco quimioterapéutico **707** y un polímero degradable **705**, el polímero **705** se degrada, desencadenando la liberación del fármaco **707** en el sitio. Esto dificulta el crecimiento de las células de PDAC **710** en el sitio del tejido, lo que da como resultado la muerte de las células tumorales **712**.

En las FIGS. 14-18, la eficacia relativa del dispositivo de liberación de fármaco (PED_20_400) se comparó con la administración sistémica intravenosa (IV), utilizando paclitaxel marcado con fluorescencia para medir su distribución dentro de xenoinjertos pancreáticos. Se observó una mayor presencia intratumoral de paclitaxel y una mayor inhibición del crecimiento tumoral en ratones que tenían el PED implantado en comparación con los ratones tratados con administración sistémica de paclitaxel. Aunque ninguna de las líneas celulares estuvo expuesta al paclitaxel antes, los xenoinjertos PDAC-6 mostraron una respuesta tumoral temprana, mientras que los tumores PDAC-3 necesitaron aproximadamente dos semanas para mostrar una clara inhibición del crecimiento tumoral, reproduciendo los perfiles de sensibilidad de paclitaxel *in vitro*. Tal como se muestra en la FIG. 16, los dispositivos de liberación de paclitaxel muestran un aumento de 2 a 12 veces en la reducción del tumor en comparación con la terapia intravenosa sistémica.

Las masas tumorales extraídas de ratones portadores de PED mostraron macroscópicamente la presencia de colorante fluorescente cuando se observaron bajo un microscopio de disección. Para cuantificar la distribución intratumoral del fármaco, se tomaron imágenes de cortes en serie del tumor perpendiculares al PED mediante microscopía confocal cuantitativa. La retención de tejido con paclitaxel fue notablemente mayor en los tumores tratados con PED en comparación con la administración intravenosa. La penetración del tejido dentro del tumor se cuantificó mediante escáneres de línea que comenzaron desde el sitio de entrada para paclitaxel (PED - interfaz tumor/dispositivo; IV - vasos). Notablemente, la profundidad de penetración de paclitaxel se extendió hasta 400 micrómetros para el PED, mientras que la administración IV se limitó a la presencia solo en un radio de 10 micrómetros alrededor de los vasos. Además, tal como se muestra en la FIG. 18, al cartografiar las imágenes con un algoritmo matlab, evaluamos que la liberación dirigida permitió un aumento de la colocalización de paclitaxel/tumor con un porcentaje de área casi 5 veces mayor que en el caso de la administración IV sistémica. Es decir, los dispositivos de liberación de paclitaxel dieron como resultado una presencia y distribución del fármaco 5 veces mayor dentro del tumor en comparación con la terapia IV.

En resumen, se desarrolló una película de polímero degradable para proporcionar una liberación sostenida de fármaco muy ajustable en un dispositivo adecuado para la implantación en un modelo de ratón de xenoinjerto ortotópico pancreático. Este dispositivo fue bien tolerado en todos los ratones y sorprendentemente demostró una respuesta tumoral significativa en dos xenoinjertos de línea celular PDAC humana diferentes en comparación con una dosificación sistémica equivalente. Además, se observó una penetración de fármaco en el tejido significativamente mayor usando el PED en comparación con la dosificación intravenosa sistémica. Esta mayor administración se logró sin ningún efecto adverso para los ratones y con una notable reducción de la masa tumoral viable para los xenoinjertos de la línea celular pancreática.

Estos resultados resaltan el potencial de estos dispositivos para administrar altas dosis de agentes citotóxicos, así como nuevas terapias que brindan una nueva modalidad para tratar tumores evitando las barreras inherentes a la

administración de fármacos. Específicamente, estos resultados muestran que la administración local efectiva de agentes quimioterapéuticos convencionales puede superar la quimiorresistencia intrínseca del PDAC, abriendo nuevas estrategias terapéuticas para mejorar los resultados de dichos pacientes. Utilizando un polímero degradable, se puede diseñar un dispositivo de liberación de fármaco multipropósito como se describe en el presente documento para administrar localmente altas cargas útiles de agentes citotóxicos y alcanzar concentraciones intratumorales más altas que no se pueden lograr con la administración sistémica debido a la toxicidad limitante de la dosis. Además, la liberación de concentraciones locales sostenidas de agentes quimioactivos puede aumentar la longevidad del dispositivo e inhibir la progresión del tumor local. Esto mejoraría significativamente la capacidad de paliar los síntomas de obstrucción biliar, reduciría el número de procedimientos de reimplantación y mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

Asimismo, debido a que los pacientes con PDAC pueden responder de manera muy diferente a la quimioterapia, es ventajoso que estos dispositivos se puedan personalizar para liberar diferentes cantidades de fármacos con un perfil cinético de liberación deseado, para maximizar los efectos citotóxicos de los agentes antineoplásicos actuales o futuros y minimizar la toxicidad sistémica para lograr una mayor respuesta tumoral y supervivencia del paciente.

Las modificaciones y variaciones de los métodos y dispositivos descritos en el presente documento serán obvios para los expertos en la materia a partir de la descripción detallada anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento, que comprende paclitaxel, para su uso en el tratamiento de un tumor del páncreas, administrando localmente el paclitaxel a un sitio del tejido de un paciente, que necesita tratamiento, liberando una cantidad terapéuticamente efectiva del paclitaxel desde un dispositivo de liberación de fármaco implantado en el sitio del tejido, comprendiendo el dispositivo una película, que comprende una mezcla de un polímero degradable, que comprende poli(ácido láctico-co-glicólico) y el paclitaxel, en donde la película tiene un grosor de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 1000 μm , en donde la liberación de la cantidad terapéuticamente efectiva del paclitaxel de la película se controla mediante la degradación *in vivo* del polímero en el sitio del tejido, y en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es al menos 1 mg/día del paclitaxel.
2. El medicamento de la reivindicación 1, en donde el sitio del tejido comprende un sitio del tejido pancreatobiliar.
3. El medicamento de la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del paclitaxel liberado está en una cantidad media promedio de 5 mg/día a 125 mg/día.
4. El medicamento de la reivindicación 3, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de paclitaxel se libera durante un período de tratamiento de aproximadamente 10 días a aproximadamente 90 días.
5. El medicamento de una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el dispositivo comprende además un sustrato biocompatible al que está adherida la película.
6. El medicamento de la reivindicación 5, en donde el sustrato comprende un stent, y el dispositivo se implanta en un conducto biliar o pancreático del paciente.
7. El medicamento de la reivindicación 5, en donde el sustrato comprende un parche flexible, un parche rígido o una malla, y el dispositivo se implanta directamente sobre el tumor.
8. Un dispositivo liberador de fármaco para el tratamiento de un tumor del páncreas, que comprende:
 - una película que tiene un grosor de aproximadamente 2 μm a aproximadamente 1000 μm , y que comprende una mezcla de un polímero degradable, que comprende poli(ácido láctico-co-glicólico) y paclitaxel; y
 - un sustrato biocompatible flexible, al que está adherida la película, comprendiendo el sustrato un parche o malla, en donde el dispositivo está configurado para ser implantado directamente sobre el tumor en un sitio del tejido de un paciente, estando la película configurada para proporcionar la liberación controlada, mediante la degradación *in vivo* del polímero en el sitio del tejido, de al menos aproximadamente 1 mg/día de paclitaxel al sitio del tejido para tratar el tumor.
9. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde la liberación de al menos aproximadamente 1 mg/día del paclitaxel sigue un período de retraso de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días después de la implantación del dispositivo en el sitio del tejido.
10. El dispositivo de la reivindicación 9, en donde la liberación del paclitaxel, después del período de retraso, tiene una velocidad de liberación inicial, que es sustancialmente lineal durante al menos 3 días.
11. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de paclitaxel se libera durante un período de tratamiento de aproximadamente 10 días a aproximadamente 90 días.
12. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde el paclitaxel se libera a una cantidad promedio de 5 mg/día a 125 mg/día del paclitaxel.
13. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde la película tiene un grosor de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 500 μm .
14. El dispositivo de la reivindicación 8, en donde la mezcla comprende de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de paclitaxel.

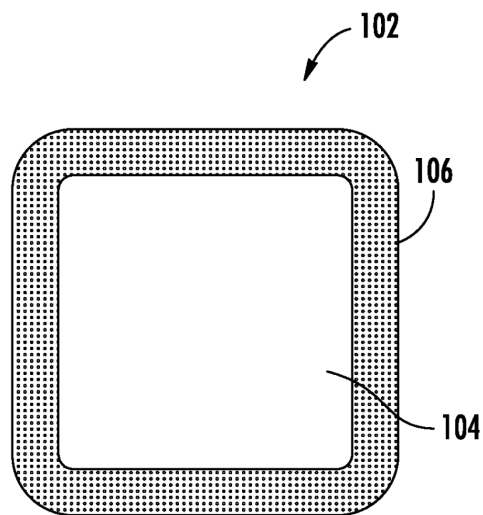
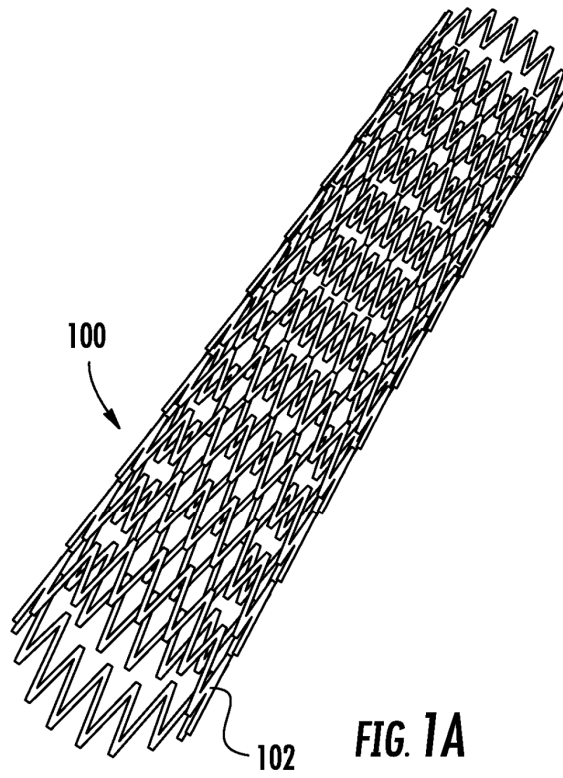


FIG. 1B

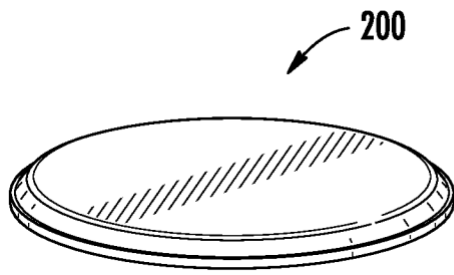


FIG. 2A

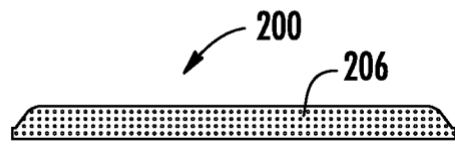


FIG. 2B

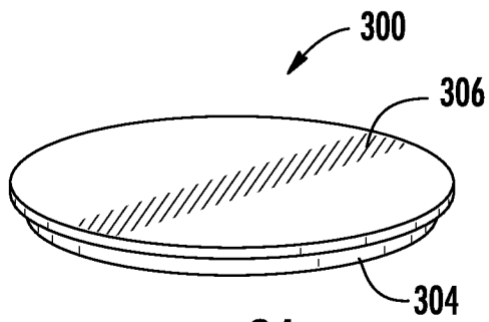


FIG. 3A

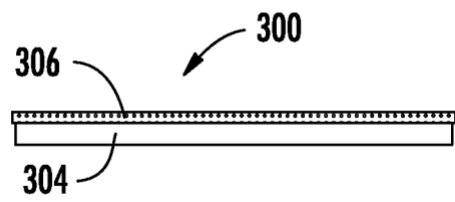


FIG. 3B

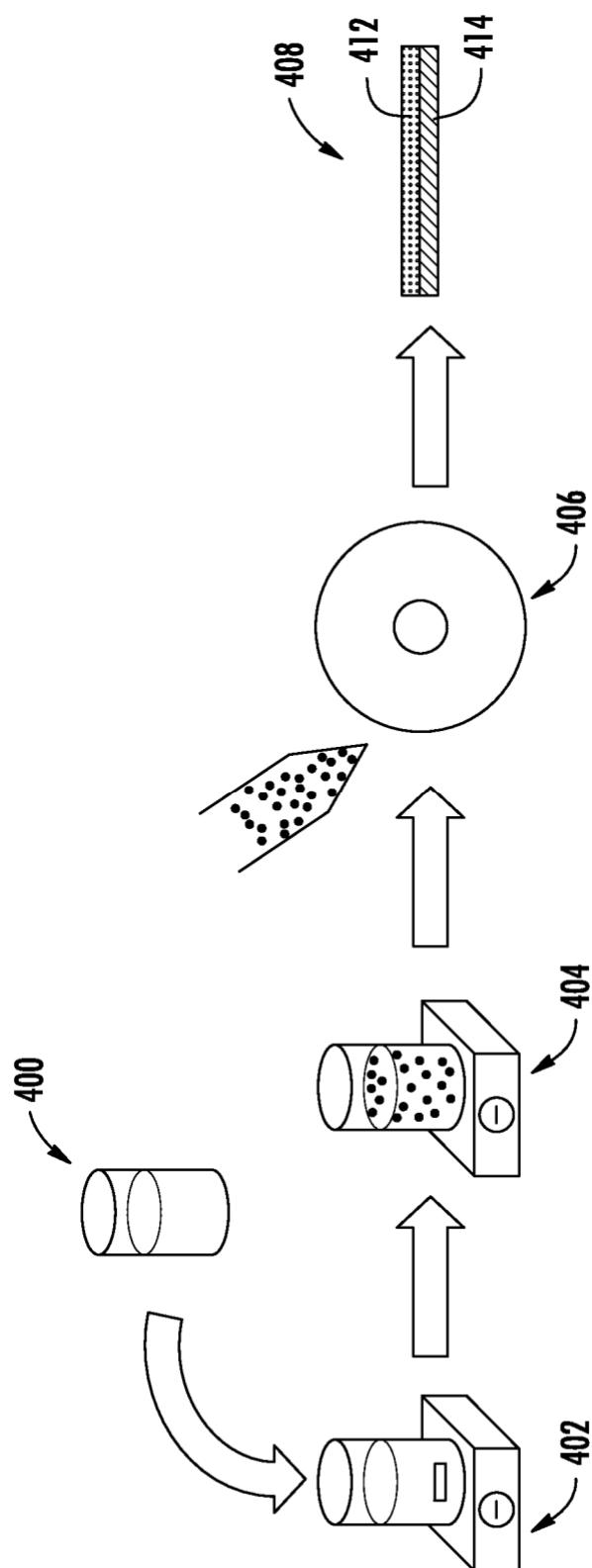


FIG. 4

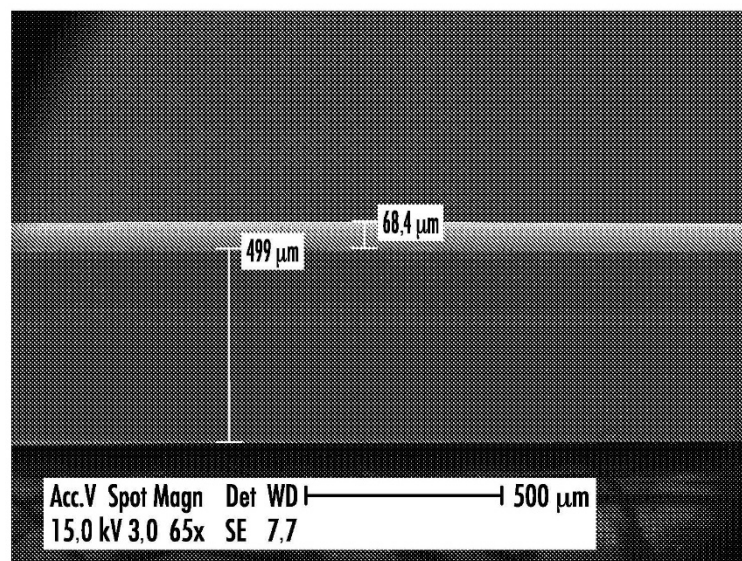


FIG. 5

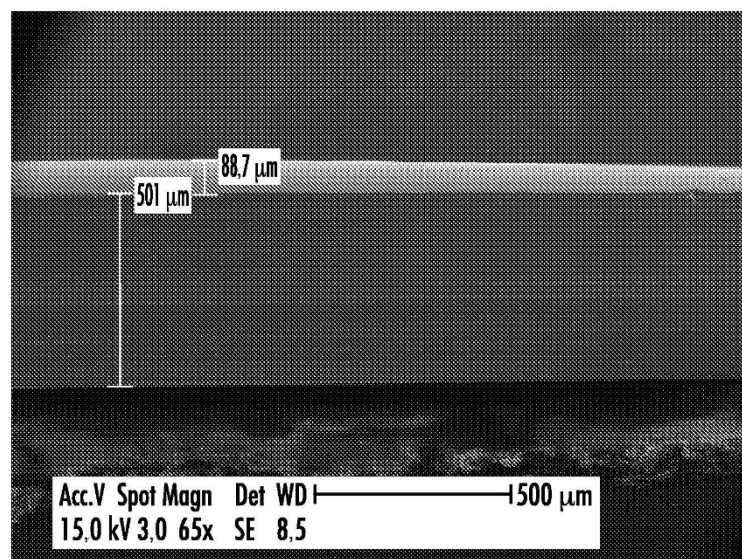


FIG. 6

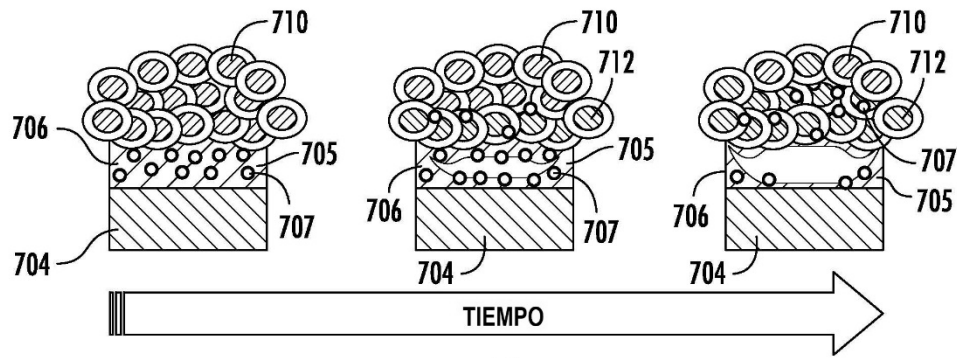


FIG. 7

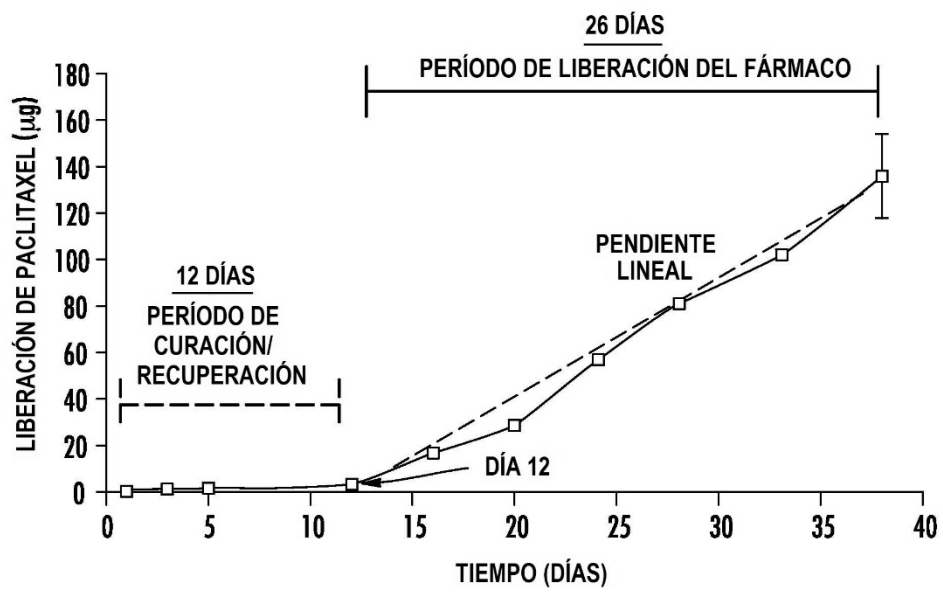


FIG. 8

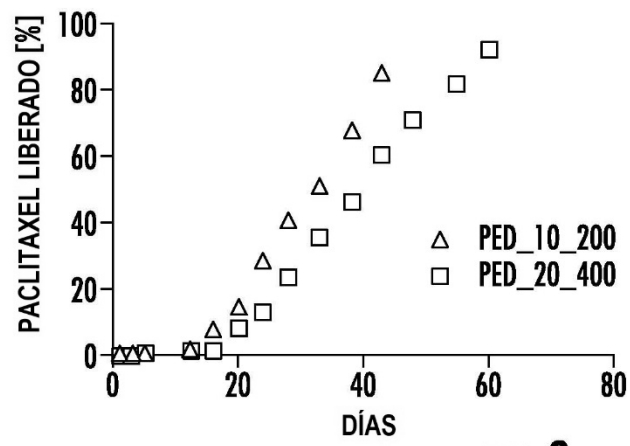


FIG. 9

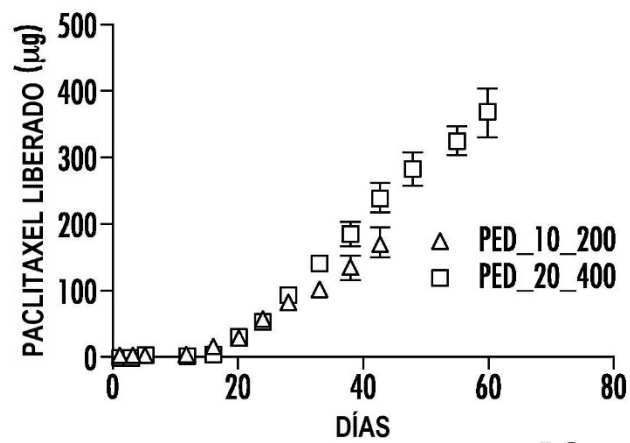


FIG. 10

