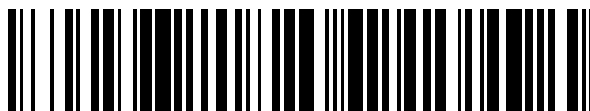


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 844 623**

51 Int. Cl.:

|                     |                              |           |
|---------------------|------------------------------|-----------|
| <b>A61K 51/10</b>   | (2006.01) <b>A61B 6/00</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 51/00</b>   | (2006.01) <b>A61K 9/00</b>   | (2006.01) |
| <b>A61K 39/395</b>  | (2006.01) <b>A61K 101/02</b> | (2006.01) |
| <b>A61K 31/427</b>  | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 31/7036</b> | (2006.01)                    |           |
| <b>C07K 16/28</b>   | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 39/00</b>   | (2006.01)                    |           |
| <b>A61M 5/14</b>    | (2006.01)                    |           |
| <b>A61K 47/68</b>   | (2007.01)                    |           |
| <b>A61P 35/02</b>   | (2006.01)                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2016 PCT/US2016/033479**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16187514**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2016 E 16797365 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3297684**

54 Título: **Administración de infusión de anticuerpos monoclonales conjugados**

30 Prioridad:

**21.05.2015 US 201562164601 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2021**

73 Titular/es:

**ACTINIUM PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)**  
**275 Madison Avenue, 7th Floor**  
**New York, NY 10016, US**

72 Inventor/es:

**DAVE, KAUSHIK, J. y**  
**ZHANG, YULIAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 844 623 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**

Administración de infusión de anticuerpos monoclonales conjugados

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio bajo el Título 35 del Código de los Estados Unidos § 119(e) de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. de serie 62/164,601, titulada "Administración de infusión de lomab-B", presentada el 21 de mayo de 2015.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a las dosis específicas para el paciente para las composiciones de anticuerpos monoclonales conjugados, y más particularmente, a las composiciones que comprenden anticuerpos monoclonales conjugados con una molécula efectora que se formulan para un uso único en base a una o más características específicas del paciente como se especifica en las reivindicaciones adjuntas, lo que reduce de este modo la exposición del personal médico a la composición.

20 Antecedentes de la invención

Aunque se han reconocido las diferencias en los requisitos y procedimientos de dosificación para los agentes radioterapéuticos, quimioterapéuticos, citotóxicos o farmacológicos, los procedimientos convencionales continúan el uso de estos agentes proporcionados como dosis y volúmenes preestablecidos. Por ejemplo, Buchsbaum y otros, Cancer Res. 1992 Dec 1;52(23):6476-81 describe las opciones de tratamiento del linfoma convencional con anticuerpos radiomarcados. Matthews y otros, Blood. 1999 Aug 15;94(4):1237-47 informa sobre un estudio de fase I del anticuerpo (131)I-anti-CD45 más ciclofosfamida y la irradiación corporal total para la leucemia aguda avanzada y el síndrome mielodisplásico.

El documento núm. US 2003/229208 A1 describe los anticuerpos humanizados radiomarcados para el tratamiento de diversas enfermedades, que incluyen las neoplasias hematológicas, tales como la AML.

30 Burke y otros, Bone Marrow Transplant. 2003 Sep;32(6):549-56 investiga los efectos del HuM195 marcado con 131-yodo en los trasplantes alogénicos de médula ósea en los pacientes con AML.

Si bien la producción de estos viales de dosis fija es más simple, las diferencias en la dosis total real requerida para los diferentes pacientes (por ejemplo, según el peso, la edad, el sexo, etc.) provocan residuos y aumentan los riesgos de errores de administración. Por ejemplo, de acuerdo con las mejores prácticas, una vez que se abre un frasco de un agente radioterapéutico para su uso en un primer paciente, no puede usarse en otro paciente debido a las consideraciones de contaminación; cualquier cantidad no usada del agente radioterapéutico que quede en el vial debe desecharse. Estos residuos no solo son costosos, sino que también plantean problemas de exposición. La dosis de radiación no usada continúa presentando riesgos de exposición para el personal médico y el paciente, y debe desecharse o almacenarse adecuadamente dentro de la instalación médica.

40 En determinadas situaciones, los agentes radioterapéuticos, quimioterapéuticos, citotóxicos o farmacológicos se proporcionan como formulaciones concentradas que tienen mayores volúmenes, concentraciones más altas y/o actividades específicas elevadas para que puedan usarse para tratar a varios pacientes. Estas formulaciones concentradas deben diluirse por el personal médico en el hospital o en una farmacia de compuestos antes de la administración a los pacientes individuales. Esta etapa expone al personal médico a altas dosis de radiación y/o altas concentraciones del agente quimioterapéutico, citotóxico o farmacológico durante la etapa de composición, y conduce a residuos contaminados adicionales. Además, esta etapa aumenta el riesgo de que el agente radioterapéutico, quimioterapéutico, citotóxico o farmacológico pueda contaminarse por sí mismo o pueda formularse incorrectamente, lo que conduce a mayores riesgos para el paciente.

50 Resumen de la invención

La presente invención puede superar muchas de las deficiencias de la técnica anterior al proporcionar una dosis específica para el paciente que incluye una fracción de anticuerpo monoclonal conjugado con una molécula efectora, que comprende un agente radioterapéutico, que se suministra a un centro de tratamiento y se administra por completo a un solo paciente en una sesión de tratamiento. Como tal, es posible que no queden restos radioterapéuticos como residuos, que no sea necesario realizar etapas adicionales de dilución o composición para preparar el agente y/o que se reduzca la exposición del personal médico al agente. Además, la dosis específica para el paciente del radioterapéutico puede administrarse mediante el uso de sistemas y protocolos que promueven la reducción de residuos y riesgos en comparación con los métodos y los sistemas convencionales.

La presente invención proporciona las composiciones terapéuticas específicas para el paciente como se definen en las reivindicaciones adjuntas, que se incluyen en un recipiente de dosis única, cuyo volumen total se administra a un paciente en una sesión de tratamiento única. Las composiciones de la invención generalmente incluyen un anticuerpo monoclonal que tiene una fracción marcada y una fracción no marcada, y un portador farmacéuticamente aceptable. La fracción marcada incluye una molécula efectora conjugada con el anticuerpo monoclonal, en donde la

molécula efectora comprende un agente radioterapéutico como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Una dosis de la molécula efectora de la fracción marcada del anticuerpo monoclonal y una cantidad total de proteína del anticuerpo monoclonal dependen de al menos un parámetro específico del paciente, que incluye el peso del paciente. Otros parámetros específicos del paciente incluyen, pero no se limitan a, la edad del paciente, la altura del paciente, el sexo del paciente, la condición médica del paciente y el historial médico del paciente.

Las moléculas efectoras radioterapéuticas son un emisor beta, concretamente,  $^{131}\text{I}$ .

De acuerdo con determinados aspectos de la invención, el anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo útil para el tratamiento de un linfoma o una leucemia. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal puede ser útil como un medicamento para la ablación de las células de la médula ósea en los pacientes con cáncer para prepararlas para el trasplante de médula ósea de un donante, o en el tratamiento de una leucemia tal como, por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (AML). Las composiciones de la invención comprenden un anticuerpo monoclonal contra CD45, concretamente BC8, o un anticuerpo contra CD33, concretamente HuM195.

La cantidad del anticuerpo monoclonal incluida en las composiciones de la invención depende de una característica específica del paciente, que incluye el peso del paciente. Una dosis terapéutica comprende una cantidad total de proteína de 0,5 mg/kg de peso del paciente.

Para la molécula efectora de radioisótopo  $^{131}\text{I}$ , la dosis terapéutica puede comprender una dosis de radiación de entre 100 milicurios y 1500 milicurios, o incluso entre 100 milicurios y 1200 milicurios de  $^{131}\text{I}$ .

Estas dosis pueden formularse generalmente en volúmenes de entre 5 ml y 100 ml.

La presente invención también proporciona las composiciones de la invención para su uso en un método de terapia que incluye la administración de las composiciones terapéuticas específicas para el paciente descritas anteriormente que pueden incluir administrar el volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente a un paciente a través de una vía de fluido y enjuagar la vía de fluido con la solución salina normal después de la administración de la composición terapéutica. Las composiciones pueden administrarse al paciente por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea a una velocidad de entre 0,01 mg a 10 mg de anticuerpo monoclonal por hora, tal como una velocidad de entre 1 mg a 8,5 mg de anticuerpo monoclonal por hora, tal como a una velocidad de aproximadamente 7,5 mg de anticuerpo monoclonal por hora. Además, el sistema y los usos descritos actualmente pueden proporcionar los medios para la dilución en la sonda de la composición con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como la solución salina. Después de la administración, no puede quedar ningún volumen medible de la composición terapéutica específica para el paciente en la vía de fluido. Además, todos los componentes usados para la administración de la composición terapéutica pueden desecharse de forma segura.

La composición terapéutica específica para el paciente de la presente invención permite la automatización del programa informático de administración usado por un sistema de bomba. Dado que la dosis se adapta a cada paciente y el volumen de la composición puede ser constante, es posible que el personal médico sólo necesite conectar un recipiente que comprende la composición a un sistema de administración de fluido, tal como se describe en la presente descripción, e iniciar la infusión. Esto puede reducir los riesgos mencionados anteriormente relacionados con la dilución o la contaminación incorrecta de la composición durante la dilución, y puede reducir la exposición que experimenta el personal médico al ejecutar un procedimiento de infusión para un paciente.

La presente invención también proporciona un método para la producción de las composiciones terapéuticas específicas para el paciente descritas anteriormente que puede incluir formular la composición terapéutica específica para el paciente como una dosis específica para el paciente en un volumen total de entre 5 ml y 100 ml, y proporcionar la dosis específica para el paciente en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril. Cuando la molécula efectora es un agente radioterapéutico, el recipiente puede protegerse contra la radiación o almacenarse dentro de un recipiente exterior protegido contra la radiación. La composición terapéutica específica para el paciente puede congelarse a una temperatura  $\leq -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

La presente invención también proporciona un artículo de fabricación que puede incluir un recipiente que tiene una entrada de acceso estéril y que comprende una composición terapéutica específica para el paciente como se describe anteriormente proporcionada como una dosis específica para el paciente. La composición terapéutica específica para el paciente comprende un anticuerpo monoclonal que comprende una fracción marcada y una fracción no marcada, y un portador farmacéuticamente aceptable como se especifica en las reivindicaciones adjuntas. El artículo de fabricación también puede incluir una etiqueta o prospecto en el recipiente o asociado con él. El recipiente puede protegerse contra la radiación o almacenarse dentro de un recipiente exterior protegido contra la radiación.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos, las características, los beneficios y las ventajas de las modalidades de la presente descripción serán

evidentes con respecto a la siguiente descripción, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos adjuntos. Cabe señalar que las características y los componentes de este dibujo, que ilustran una vista de una modalidad de la presente invención, a menos que se indique de cualquier otra manera, no se dibujaron necesariamente a escala.

- 5 La **Figura 1** ilustra una vía de fluido para la administración de una composición terapéutica específica para el paciente de acuerdo con determinados aspectos de la presente invención.

#### Definiciones y abreviaturas

- 10 A lo largo de esta descripción y en las reivindicaciones adjuntas, el uso del singular incluye el plural, y el plural abarca el singular, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera. Por ejemplo, aunque en la presente descripción se hace referencia a "un" anticuerpo, "una" molécula efectora, "un" portador farmacéutico y "una" composición, puede usarse uno o más de cualquiera de estos componentes y/o cualquier otro componente descrito en la presente descripción.

- 15 La palabra "que comprende" y las formas de la palabra "que comprende", como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones, no limita la presente invención para excluir cualquier variante o adición. Además, aunque la presente invención se ha descrito en términos de "que comprende", los procesos, los materiales y las composiciones detallados en la presente descripción también pueden describirse como que consisten esencialmente en o consisten en. Por ejemplo, mientras que determinados aspectos de la invención se han descrito en términos de una composición que comprende un anticuerpo monoclonal y un portador farmacéuticamente aceptable, también se incluye dentro del alcance actual una composición "que consiste esencialmente en" o "que consiste en" un anticuerpo monoclonal y un portador farmacéuticamente aceptable. En este contexto, "que consiste esencialmente en" significa que cualquier componente adicional no afectará materialmente la reactividad inmunológica del anticuerpo monoclonal o la eficacia de la molécula efectora.

- Además, aparte de los ejemplos, o cuando se indique de cualquier otra manera, todos los números que expresan, por ejemplo, las cantidades de ingredientes usados en la especificación deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique de cualquier otra manera, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente especificación son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se obtengan mediante la presente invención. Como mínimo, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos informados y por la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

- 30 A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se indican con la mayor precisión posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene de manera inherente determinados errores que resultan necesariamente de la variación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. Cuando se dan intervalos, cualquier punto final de esos intervalos y/o números dentro de esos intervalos pueden combinarse dentro del alcance de la presente invención.

- Una "molécula efectora" puede ser generalmente cualquier agente radioterapéutico o farmacológico que puede conjugarse con un anticuerpo monoclonal de modo que pueda dirigirse a un tejido o población de células específicos y pueda producir un efecto sobre ese tejido o población de células. Por ejemplo, un agente radioterapéutico puede incluir generalmente un radiomarcador, tal como un emisor beta ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ) o un emisor gamma ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ). Los términos molécula efectora y marcador se usan indistintamente en la siguiente descripción. Además, el término "radioterapéutico" puede entenderse para abarcar más ampliamente cualquier resto marcado radiactivamente como se define en la presente descripción, y puede incluir cualquier producto farmacéutico asociado con un radionúclido o que lo comprenda. El producto farmacéutico puede asociarse con un radionúclido a través de un quelante, enlace químico directo o algún otro medio, tal como una proteína enlazadora, un andamio o una molécula.

- Los anticuerpos monoclonales conjugados con una molécula efectora, tal como un agente farmacológico, forman un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). El agente farmacológico puede ser cualquier agente quimioterapéutico, citotoxina u otro fármaco, y puede asociarse o unirse al anticuerpo monoclonal a través de un quelante, mediante un enlace químico directo, o algún otro medio, tal como una proteína enlazadora, un andamio u otra molécula. Además, determinados agentes farmacológicos pueden conjugarse con el anticuerpo monoclonal mediante el uso de enlaces escindibles intracelularmente, tales como los enlaces que pueden escindirse por enzimas intracelulares específicas o bajo el pH ácido de determinados compartimentos intracelulares.

- 60 Las "citotoxinas" pueden incluir generalmente las toxinas de moléculas pequeñas o las toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, que incluyen los fragmentos y/o las variantes de estas. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, la abrina, la ricina, la exotoxina de *Pseudomonas* (PE), la toxina diftérica (DT), la toxina botulínica o las toxinas modificadas de estas. Por ejemplo, la PE y la DT son compuestos altamente tóxicos que típicamente provocan la muerte por toxicidad hepática. Sin embargo, la PE y la DT pueden modificarse en una forma para su uso como una inmunotoxina mediante la eliminación del componente

de direccionamiento nativo de la toxina y mediante el reemplazo con un resto de direccionamiento diferente, tal como un anticuerpo monoclonal.

"Quimioterapéutico" significará un compuesto químico que inhibe o elimina las células en crecimiento y que puede usarse o está aprobado para su uso en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen los agentes citostáticos que previenen, perturban, interrumpen o retrasan la división celular al nivel de la división nuclear o la división del plasma celular. Dichos agentes pueden estabilizar los microtúbulos, tales como los taxanos, en particular el docetaxel o el paclitaxel, y las epotilonas, en particular las epotilonas A, B, C, D, E y F, o pueden desestabilizar los microtúbulos, tales como los alcaloides de la vinca, en particular la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinflunina y la vinorelbina.

Como se usa en la presente descripción, los términos "anticuerpo", "anticuerpos" e "inmunoglobulinas" se refieren a los anticuerpos, que incluyen los anticuerpos monoclonales de longitud completa y los anticuerpos policlonales. Estos podrían ser anticuerpos murinos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')<sub>2</sub>, fragmentos de anticuerpos con la actividad biológica deseada y fragmentos de unión al epítipo de cualquiera de los anteriores. Las moléculas de inmunoglobulina pueden ser de cualquier tipo, tales como IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Un "epítipo" se refiere al sitio de la molécula diana que es capaz de reconocerse y unirse por un anticuerpo. Para un epítipo de proteína, esto puede referirse a los aminoácidos (particularmente las cadenas laterales de los aminoácidos) que se unen al anticuerpo. Los epítopos superpuestos incluyen al menos de 1 a 5 residuos de aminoácidos comunes. Los expertos en la técnica conocen los métodos para identificar los epítopos de los anticuerpos.

El término "anticuerpo aislado" se refiere a una proteína o un péptido producido a partir de ADNc, ARN recombinante, producto de fusión celular, cualquier otro origen sintético o alguna combinación de estos.

El término "anticuerpo monoclonal", como se usa en la presente descripción, se refiere a una composición de anticuerpos de moléculas sustancialmente idénticas, excepto que permite cantidades menores de posibles mutaciones de origen natural, así como también modificaciones postraduccionales, tales como las desaminaciones de Asn y Gin, la oxidación de metionina, la formación de ácido piroglutámico y la pérdida de Lys C-terminal de las cadenas pesadas. Además, un anticuerpo monoclonal se dirige hacia un único determinante (epítipo) del antígeno, lo que contrasta con una preparación de anticuerpo policlonal que consiste en un conjunto de anticuerpos dirigidos contra diferentes epítopos de un antígeno. Los anticuerpos monoclonales se sintetizan por las células de hibridomas que no están contaminadas por otras células productoras de inmunoglobulina, o por transfección estable o transitoria de las células hospedadoras con los genes de las cadenas pesada y ligera que codifican el anticuerpo monoclonal.

Un "antígeno" se refiere a una o más moléculas de una o más partes de una molécula capaz de unirse a un anticuerpo que además es capaz de inducir a un animal a producir un anticuerpo capaz de unirse a un epítipo de ese antígeno. Un antígeno puede tener uno o más epítopos. La reacción específica mencionada anteriormente pretende indicar que el antígeno reaccionará, de una manera muy preferencial, con su correspondiente anticuerpo y no con la multitud de otros anticuerpos que pueden provocarse por otros antígenos. La unión del antígeno al anticuerpo debe estar por encima de los niveles de fondo.

"Inmunorreactividad" se refiere a una medida de la capacidad de una inmunoglobulina para reconocer y unirse a un antígeno específico.

Como se usa en la presente descripción, el término "dosis terapéutica" se refiere a una inmunoglobulina conjugada con una molécula efectora en una dosis suficiente para proporcionar una dosis terapéutica deseada al tejido u órgano diana tras la administración a un sujeto o paciente. Como se usa en la presente descripción, el término "dosis de dosimetría" se refiere a una inmunoglobulina radiomarcada con suficiente radiactividad que puede ser capaz de proporcionar una biodistribución *in vivo* a varios órganos, así como también el perfil farmacocinético para ayudar a determinar una dosis terapéutica posterior de la inmunoglobulina radiomarcada para el sujeto o el paciente que lo necesite. En la presente invención, se administra una dosis de dosimetría a un sujeto para estimar la distribución en el cuerpo de modo que pueda estimarse una dosis de radioterapia (dosis terapéutica).

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

#### Descripción detallada

La presente invención proporciona las composiciones terapéuticas específicas para el paciente, los métodos de su uso y producción, y los artículos de fabricación que comprenden las composiciones terapéuticas específicas para el paciente. Como se indicó anteriormente, los agentes terapéuticos estándar se administran en las formulaciones de dosis preestablecidas. En general, una parte de dicha formulación se elimina y se administra directamente a un

paciente, o se diluye o se combina con otros agentes antes de la administración. En ambos escenarios, el personal médico experimenta una mayor exposición a los compuestos radioactivos o tóxicos que contiene, y la composición a administrar al paciente experimenta mayores riesgos de contaminación del entorno local (por ejemplo, biológico). Además, cada etapa adicional en la preparación del agente terapéutico produce residuos contaminados adicionales (por ejemplo, radiactivos o tóxicos) y aumenta la posibilidad de que la dosis se formule incorrectamente.

Una composición terapéutica específica para el paciente proporcionada en un recipiente de dosis única puede resolver los problemas mencionados anteriormente. Cada dosis se formula y se proporciona en un recipiente de uso único que puede suministrarse directamente al centro de tratamiento antes de su uso. Una dosis de una molécula efectora y el contenido total de proteína para cada dosis pueden adaptarse al menos a un parámetro específico del paciente, que incluye el peso del paciente y, opcionalmente, la edad del paciente, la altura del paciente, el sexo del paciente, la condición médica del paciente o un historial médico del paciente. Como tal, la administración de la composición terapéutica específica para el paciente puede ser tan simple como colocar el recipiente que comprende la composición en la sonda en una vía de administración de fluido, tal como la vía de administración de fluido y el sistema mostrado en la Figura 1. También pueden colocarse en la sonda otras fuentes de portadores farmacéuticamente adecuados, tales como, por ejemplo, la solución salina en la vía de administración de fluido, y pueden usarse para: (a) asegurar la administración completa de la composición desde el recipiente y/o las sondas de fluido de la vía de administración de fluido; (b) controlar la velocidad de administración de la composición; (c) proporcionar una dilución del anticuerpo monoclonal en la composición terapéutica específica para el paciente; y/o (d) lavar las sondas de fluido de la vía de administración de fluido después de que la administración de la composición se haya completado con éxito.

Todos los componentes usados para la administración de la composición terapéutica están en un solo lugar y están mínimamente contaminados ya que la dosis completa, o casi la dosis completa, de la composición puede haberse administrado al paciente. Por lo tanto, la limpieza después de un procedimiento de administración se minimiza y presenta menos riesgos generales para el personal médico.

Además, las composiciones que comprenden dosis muy altas de la molécula efectora, tales como un anticuerpo monoclonal radiomarcado de alta actividad específica, y/o concentraciones muy altas del anticuerpo monoclonal, pueden diluirse en la sonda mediante el uso de los métodos y el sistema de infusión de la presente invención. Tal dilución en la sonda puede proporcionar un medio para al menos: (a) estabilizar la composición terapéutica específica para el paciente, ya que las composiciones que comprenden concentraciones de proteína más altas (0,02 mg/ml a 100 mg/ml) tienden a ser más estables que las que están muy diluidas (< 0,02 mg/ml), (b) minimizar la reacción adversa del paciente a la alta concentración del anticuerpo monoclonal y/o la molécula efectora, y/o (c) reducir la exposición y los riesgos asociados con la preparación de la dosis en el centro de tratamiento (como se discutió anteriormente).

Con referencia a la **Figura 1**, la composición terapéutica específica para el paciente de la presente invención puede proporcionarse en un recipiente **10** que comprende un puerto o tabique estéril que puede perforarse con una cánula. La cánula puede incluir una parte del tubo (primer elemento de la vía de fluido **20**) que puede conectarse a una vía de administración de fluido en una unión **50**. En general, la longitud del primer elemento de la vía de fluido **20** que conecta el recipiente **10** con la vía de administración de fluido debe minimizarse para reducir el residuo. Una primera fuente de portador líquido **12**, que generalmente puede contener un fluido farmacéuticamente aceptable como la solución salina, puede conectarse a la vía de administración de fluido a través de un tubo (segundo elemento de la vía de fluido **22**) que se conecta a una sonda de administración para el paciente (tercer elemento de la vía de fluido **26**) a través de otra unión **52**. El elemento de la vía de fluido **22** puede unirse a un sistema de infusión **100** que puede usar una bomba **30** para iniciar y regular el flujo del primer portador líquido **12** a través del segundo elemento de la vía de fluido **22** y las partes descendentes de la vía de administración de fluido.

Además, una segunda fuente de portador líquido **14**, que puede ser un líquido farmacéuticamente aceptable como la solución salina, puede conectarse a la vía de administración de fluido mediante un tubo (cuarto elemento de la vía de fluido **24**) que se conecta al tercer elemento de la vía de fluido **26** a través de otra unión **52**. El cuarto elemento de la vía de fluido **24** puede unirse a un sistema de infusión **100** que puede usar una bomba **32** para iniciar y regular el flujo del segundo portador líquido **14** a través del cuarto elemento de la vía de fluido **24** y las partes descendentes de la vía de administración de fluido.

La primera y segunda fuentes de portador líquido (**12**, **14**) pueden incluir la solución salina, como se mencionó, o cualquier otro líquido farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, la glucosa. Además, las fuentes de portador líquido pueden usarse para proporcionar los agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse antes, después o al mismo tiempo que las composiciones terapéuticas específicas para el paciente de la presente invención.

Las uniones (**50**, **52**) proporcionan la conexión del primer y tercer elementos de la vía de administración de fluido (**20**, **26**) a las fuentes de fluidos ascendentes, tales como el primer y segundo portadores líquidos (**12**, **14**) a través del segundo y cuarto elementos de la vía de fluido (**22**, **24**). Pueden incluirse los elementos de válvula opcionales en las uniones (**50**, **52**) para proporcionar un control del flujo del fluido y pueden ser, por ejemplo, válvulas de retención

unidireccionales o válvulas de diafragma de silicona con hendidura que evitan la difusión y/o el movimiento por gravedad del líquido en los elementos de la vía de fluido (**20, 22, 24, 26**). Además, estos elementos de válvula pueden ser manuales o electrónicos, tales como las válvulas de pinza o las válvulas rotativas. Puede colocarse una unión **54** adicional en el segundo elemento de la vía de fluido **22** que conduce desde la primera fuente de portador líquido **12**, tal como por encima de la unión **50** con el primer elemento de la vía de fluido **20**. Esta unión **54** adicional puede usarse para regular o detener el flujo del fluido desde la primera fuente de portador líquido **12**, y puede ser una válvula manual o electrónica, o puede ser simple como una abrazadera de rodillo o una abrazadera en A.

En los casos en que la composición terapéutica específica para el paciente comprende una molécula efectora que es terapéutica, el recipiente **10** que comprende la composición terapéutica específica para el paciente puede comprender un recipiente protegido contra la radiación, o puede colocarse dentro de un recipiente externo protegido contra la radiación **16**. Alternativamente, el recipiente **10** puede colocarse detrás de un protector contra la radiación, configurado como una barrera (por ejemplo, una pared) u otro compartimento.

El recipiente **10** puede comprender un tabique que puede ser estéril y puede perforarse con una cánula **13** unida a un extremo del primer elemento de la vía de fluido **20** para obtener acceso a la composición en el mismo. En general, la cánula **13** puede extenderse dentro del recipiente **10** hasta un fondo de este. Debido a las variaciones de temperatura durante la administración y el almacenamiento de la composición terapéutica específica para el paciente, el recipiente **10** puede desarrollar una presión interna que puede necesitar ventilarse. Como tal, el recipiente **10** puede perforarse inicialmente con una cánula **11** unida a un extremo de una unidad de ventilación **15** que puede incluir una sonda de fluido **17**, un cartucho absorbente **18** y un cartucho de filtro **19**. La cánula **11** puede colocarse en una posición por encima del nivel del fluido dentro del recipiente **10**. La unidad de ventilación **15**, y en particular el cartucho absorbente **18**, pueden incluirse para capturar cualquier radiactividad volatilizada o agente tóxico.

Además, durante la administración de la composición terapéutica específica para el paciente, el recipiente **10** puede experimentar una presión interna negativa. La unidad de ventilación **15**, y en particular el cartucho de filtro **19**, pueden permitir que la presión se iguale mientras se mantiene la esterilidad de la composición en el recipiente **10**. Si bien se muestran las partes de la unidad de ventilación **15** en una configuración específica, otras configuraciones y componentes que logran el mismo resultado están dentro del alcance de la presente invención.

Un sistema para la administración de una composición terapéutica específica para el paciente puede comprender un primer elemento de la vía de fluido **20** que puede conectar un recipiente **10** que incluye la composición terapéutica específica para el paciente con un segundo elemento de la vía de fluido **22**. El segundo elemento de la vía de fluido **22** puede proporcionar una conexión entre una primera fuente de portador líquido **12**, un sistema de infusión **100** y un tercer elemento de la vía de administración de fluido **26**, y puede permitir que el flujo de los fluidos desde la primera fuente de portador líquido **12** y el recipiente **10** se dirija para la administración a un paciente. El sistema puede comprender además un cuarto elemento de la vía de fluido **24** que puede proporcionar la conexión entre una segunda fuente de portador líquido **14**, el sistema de infusión **100** y el tercer elemento de la vía de administración de fluido **26**, y puede permitir que el flujo de los fluidos desde la segunda fuente de portador líquido **14** se dirija para la administración a un paciente. El sistema de infusión **100** puede usarse para controlar la administración de los fluidos desde el recipiente **10**, y la primera y segunda fuentes de portador líquido (**12, 14**) individualmente o en combinación. Como tal, la composición terapéutica específica para el paciente puede administrarse al paciente sin diluir o diluida.

Las composiciones terapéuticas específicas para el paciente de la presente invención pueden usarse en un método terapéutico que comprende administrar el volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente a un paciente a través de una vía de administración de fluido, en donde la vía de fluido incluye una parte específica del agente terapéutico, tal como el primer elemento de la vía de administración de fluido **20**. Después de la administración de la composición, un segundo elemento de la vía de administración de fluido **22** puede lavarse con el fluido de la primera fuente de portador líquido **12** para asegurar la administración de cualquier cantidad residual de la composición que pueda permanecer en la vía de administración de fluido (elementos de la vía de fluido **22** y **26**). De esta manera, la totalidad o casi toda la composición puede administrarse al paciente de manera que no quede ningún volumen medible de la composición terapéutica específica para el paciente en la vía de fluido.

Las composiciones terapéuticas específicas para el paciente pueden formularse y congelarse para su almacenamiento antes de su administración y/o uso en un centro médico o de tratamiento. El almacenamiento puede realizarse a una temperatura por debajo del punto de congelación tal como, por ejemplo, -20 °C, -40 °C, -70 °C, o incluso -80 °C. Antes de su uso, las composiciones pueden descongelarse hasta las condiciones ambientales. "Condiciones ambientales" puede entenderse como la condición del entorno sin ajuste de temperatura, humedad o presión. Por lo general, la temperatura ambiente varía de 15,6 °C a 32,2 °C (de 60 °F a 90 °F), tal como una temperatura ambiente típica, 22,2 °C (72 °F). Las composiciones pueden descongelarse hasta las condiciones ambientales durante al menos una hora, tal como al menos dos horas, de 1 a 5 horas o 2,5 horas.

Las composiciones terapéuticas específicas para el paciente se administran al paciente por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Las velocidades de administración típicas para las composiciones pueden estar entre

0,1 mg y 10 mg de proteína (por ejemplo, anticuerpo monoclonal) por hora, tal como entre 1 mg y 8,5 mg de proteína por hora, o incluso aproximadamente 7,5 mg de proteína por hora.

De acuerdo con la presente invención, la molécula efectora incluye un agente radioterapéutico, concretamente, <sup>131</sup>I (yodo-131). Por tanto, los usos descritos en la presente descripción pueden comprender la administración al paciente en una etapa de evaluación dosimétrica y una etapa de tratamiento terapéutico. Generalmente, un único radioterapéutico, usualmente radiomarcado en diferentes cantidades (típicamente una cantidad alta de milicurios para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de radioactividad y una cantidad relativamente pequeña de milicurios para una evaluación dosimétrica anterior) se usa para la dosimetría específica para el paciente y para el tratamiento.

Las composiciones terapéuticas específicas para el paciente de la presente invención comprenden un anticuerpo monoclonal que comprende una fracción radiomarcada y una fracción no marcada, y un portador farmacéuticamente aceptable como se define en las reivindicaciones adjuntas. Una dosis de radiación de la fracción marcada del anticuerpo monoclonal y una cantidad total de proteína del anticuerpo monoclonal dependen de al menos un parámetro específico del paciente que incluye el peso del paciente y, opcionalmente, la edad del paciente, la altura del paciente, el sexo del paciente, una condición médica del paciente y un historial médico del paciente. Además, un volumen total del agente radioterapéutico específico para el paciente puede administrarse por completo a un paciente en una sesión de tratamiento. El radiomarcador es <sup>131</sup>I.

Las moléculas efectoras que incluyen un fármaco pueden proporcionar un conjugado de fármaco-anticuerpo (ADC). Las moléculas efectoras de fármacos ilustrativas incluyen los agentes quimioterapéuticos, tales como un taxano (docetaxel, paclitaxel), la epotilona (epotilona A, B, C, D, E o F), el alcaloide de vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, etopósido), el metotrexato, el antibiótico (adriamicina, doxorubicina, mitomicina C), el agente alquilante (melfalán, clorambucilo), los agentes antineoplásicos (daunorrubicina) u otros agentes intercalantes.

Las moléculas efectoras de fármacos ilustrativas incluyen además las moléculas citotóxicas, tales como la abrina, la ricina, la exotoxina de *Pseudomonas* (PE), la toxina diftérica (DT), la toxina botulínica o las toxinas modificadas de estas.

Otras moléculas efectoras de fármaco ilustrativas pueden incluir un agente farmacológico, tales como los inhibidores mitóticos, los antibióticos antitumorales, los agentes inmunomoduladores, los vectores para la terapia génica, los agentes alquilantes, los agentes antiangiogénicos, los antimetabolitos, los agentes que contienen boro, los agentes quimioprotectores, las hormonas, los agentes antihormonas, los corticosteroides, los agentes terapéuticos fotoactivos, los oligonucleótidos, los agentes radionúclidos, los inhibidores de topoisomerasa, los inhibidores de tirosina quinasa y los radiosensibilizadores.

De acuerdo con determinados aspectos de la invención, el anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo útil para el tratamiento de un linfoma o una leucemia. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal puede ser útil como un medicamento para la ablación de las células de la médula ósea en los pacientes con cáncer para prepararlas para el trasplante de médula ósea de un donante o en el tratamiento de la leucemia tal como, por ejemplo, la leucemia mieloide aguda (AML). En algunas composiciones de la invención, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo contra CD45, concretamente BC8, en algunas otras composiciones de la invención, el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo contra CD33, concretamente HuM195.

La cantidad del anticuerpo monoclonal incluida en la composición depende de una característica específica del paciente, que incluye el peso del paciente. Las dosis de dosimetría ilustrativas comprenden una cantidad total de proteína de entre 5 mg y 50 mg, tal como entre 25 mg y 45 mg. Las dosis terapéuticas ilustrativas comprenden una cantidad total de proteína de entre 0,2 mg/kg de peso del paciente y 10,0 mg/kg de peso del paciente, tal como de 0,2 mg/kg a 2,0 mg/kg, o incluso de 0,4 mg/kg a 0,6 mg/kg. Las composiciones de la invención comprenden una cantidad total de proteína de 0,5 mg/kg de peso del paciente.

Para las moléculas efectoras de radioisótopos, las dosis de dosimetría pueden comprender una dosis de radiación de entre 0,1 milicurios y 30 milicurios de un emisor beta (tal como <sup>131</sup>I), y las dosis terapéuticas pueden comprender una dosis de radiación de entre 30 milicurios y 2000 milicurios, como por ejemplo entre 50 milicurios y 1500 milicurios, o incluso entre 100 milicurios y 1200 milicurios de un emisor beta. Las composiciones de la invención comprenden las dosis terapéuticas de 100 milicurios y 1500 milicurios de <sup>131</sup>I, o 100 milicurios y 1200 milicurios de <sup>131</sup>I, respectivamente.

Para las moléculas efectoras de agente quimioterapéutico, agente citotóxico o agente farmacológico, la dosis administrada al paciente por sesión de administración debe ser lo suficientemente alta para ser eficaz, pero por debajo de la toxicidad limitante de la dosis (DLT). En general, una dosis suficientemente bien tolerada por debajo de la DLT se considerará la dosis máxima tolerada (MTD). Un experto en la técnica sabe cómo determinar la MTD para cada agente. En general, puede esperarse que la MTD esté en el intervalo de 1 mg/m<sup>2</sup> a 500 mg/m<sup>2</sup>, al calcularse las cantidades en función de la superficie del paciente (m<sup>2</sup>). Por ejemplo, las dosis ilustrativas de paclitaxel pueden

incluir de 15 mg/m<sup>2</sup> a 275 mg/m<sup>2</sup>, las dosis ilustrativas de docetaxel pueden incluir de 60 mg/m<sup>2</sup> a 100 mg/m<sup>2</sup>, las dosis ilustrativas de epirrubina pueden incluir de 10 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup>, y las dosis ilustrativas de caliqueamicina pueden incluir de 1 mg/m<sup>2</sup> a 10 mg/m<sup>2</sup>.

El volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente puede ser cualquier volumen entre 5 ml y 100 ml, tales como de 25 ml a 75 ml, de 40 ml a 50 ml, o 45 ml. Las limitaciones en el volumen pueden depender de las consideraciones del transporte, la solubilidad de los diversos componentes de la composición y la consideración de la preparación (descongelación). Los volúmenes que son demasiado pequeños, tales como por debajo de 5 ml, pueden ser difíciles de administrar, y los volúmenes que son demasiado grandes, tales como más de 250 ml, pueden ser lentos para descongelar y/o difíciles de transportar de manera segura.

De acuerdo con determinados aspectos de la presente invención, la composición terapéutica específica para el paciente puede comprender un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a un antígeno CD45, concretamente BC8. Por tanto, la composición puede ser útil como un medicamento para la ablación de las células de la médula ósea en los pacientes con cáncer para prepararlas para los trasplantes de médula ósea de donantes. De acuerdo con determinados aspectos de la invención, el anticuerpo monoclonal marcado incluye <sup>131</sup>I-BC8, en donde <sup>131</sup>I-BC8 se proporciona como una dosis terapéutica de entre 100 milicurios y 1200 milicurios, con una cantidad total de proteína de 0,5 mg/kg de peso del paciente.

El antígeno CD45 es un miembro de la familia de la proteína tirosina fosfatasa (PTP) y es una glicoproteína transmembrana de 180-240 kD. También se conoce como el antígeno leucocitario común (LCA), T200 o Ly-5. El CD45 juega un papel clave en la transducción de señales del receptor de células T y células B. Existen diferentes isoformas de CD45 debido al empalme variable de sus exones. Estas isoformas son muy específicas del estado de activación y la maduración de la célula, así como también del tipo de célula. Las diversas isoformas tienen los mismos segmentos transmembrana y citoplasmático, pero diferentes dominios extracelulares y se expresan de forma diferencial en las subpoblaciones de los linfocitos de células B y T. Los ligandos primarios descritos para CD45 incluyen galectina-1, CD1, CD2, CD3, CD4, TCR, CD22 y Thy-1.

Dependiendo de cuál de los exones empalmados alternativamente (A, B o C) se reconozca, se han identificado los anticuerpos restringidos para reconocer una u otra isoforma (denominados CD45R). Además, también se han identificado los anticuerpos monoclonales (AcM) que se unen a un epítipo común a todas las diferentes isoformas. Los AcM designados como CD45RA reconocen el producto del exón-A. Los AcM designados como CD45RB reconocen el producto del exón-B. Un tercer tipo de AcM denominado CD45RO (como lo ejemplifica UCHL1) se une selectivamente a la isoforma de 180 kDa (sin ninguno de los exones variables A, B o C) que se restringe a un subconjunto de timocitos corticales, células T activadas y células de memoria, y está ausente en las células B.

En general, todas las células de origen hematopoyético, con excepción de los eritrocitos maduros y las plaquetas, expresan CD45. Se observa una alta expresión de CD45 en la mayoría de las leucemias linfoides y mieloides agudas. Dado que el CD45 no se encuentra en los tejidos de origen no hematopoyético, su expresión específica en la leucemia lo convierte en una buena diana para el desarrollo de terapéuticos, que incluyen los radioinmunoterapéuticos. Por ejemplo, el CD45 se expresa a una densidad de aproximadamente 200 000 a 300 000 sitios por célula en los leucocitos circulantes y las células B malignas. El anticuerpo anti-CD45 marcado con <sup>131</sup>I (BC8) se ha explorado como un candidato radioinmunoterapéutico solo y en combinación con la quimioterapia o la irradiación corporal total. También se ha explorado el uso de este anticuerpo <sup>131</sup>I-anti-CD45 para el tratamiento de los sujetos que necesitan un trasplante de médula ósea.

Entre varios clones del anticuerpo murino anti-CD45, BC8 reconoce todas las isoformas humanas del antígeno CD45. Se ha demostrado que el anticuerpo anti-CD45 se une a todas las isoformas de CD45 humano y, por tanto, proporciona una diana excelente para el desarrollo de agentes terapéuticos para determinadas neoplasias malignas humanas de origen hematopoyético, que incluyen los linfomas. El anti-CD45 radiomarcado con <sup>131</sup>I tiene una vida media corta (la vida media de <sup>131</sup>I es de 8,02 días). Por lo tanto, las composiciones y los métodos de la presente invención pueden proporcionar un medio excelente para permitir la producción de las formulaciones de una alta actividad específica de <sup>131</sup>I-BC8, que son específicas para un solo paciente y que se envían a un centro de tratamiento cercano en una fecha de administración propuesta, tal como dentro de los 8 días, o los 6 días, o incluso los 4 días o menos antes de la administración.

De acuerdo con determinados aspectos de la presente invención, el anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo que se une específicamente a un antígeno CD33, concretamente HuM195. Como tal, la composición puede ser útil como un medicamento para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Una composición ilustrativa incluye el anticuerpo monoclonal HuM195, una parte del cual está marcado con <sup>131</sup>I, en donde la dosis de radiación es una dosis terapéutica de entre 100 milicurios y 1500 milicurios, o incluso entre 100 milicurios y 1200 milicurios de <sup>131</sup>I, y una cantidad total de proteína de entre 0,5 mg/kg de peso del paciente.

El antígeno CD33 es una glicoproteína transmembrana de 67 KD. El dominio extracelular de unión al ácido siálico de CD33 está implicado en la adhesión célula-célula. Los motivos inhibidores basados en tirosina de inmunorreceptores intracelulares (ITIM) confieren señales inhibitorias a la célula, lo que afecta la proliferación y la supervivencia celular.

Las vías de señalización reales de CD33 se conocen poco, pero se supone que implican los motivos ITIM y similares a ITIM y el reclutamiento de las tirosina fosfatasa.

El CD33 se ha descrito como un marcador estable de la superficie celular en las células de la leucemia mieloide aguda primaria y la leucemia mieloide crónica, expresadas por el 70-100 % de los pacientes evaluados. El CD33 se expresa en las células blásticas mieloides malignas, que representan la mayoría de las células malignas en la sangre periférica y la médula ósea de los pacientes con leucemia, y en las células madre leucémicas, un número relativamente pequeño de células menos diferenciadas en la médula ósea que se caracterizan por su capacidad para la autorrenovación y el mantenimiento de la jerarquía clonal leucémica. Las neoplasias hematológicas positivas para CD33 incluyen, pero no se limitan a, la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia mielomonocítica crónica, la leucemia trombocítica, un síndrome mielodisplásico, un trastorno mieloproliferativo, la anemia refractaria, un síndrome preleucémico, una leucemia linfóide o una leucemia indiferenciada. Por tanto, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD33 pueden usarse para el direccionamiento terapéutico de la leucemia, tal como el purgado *in vitro* de la médula ósea para el trasplante autólogo en la leucemia mieloide aguda. La disminución de las células madre leucémicas se considera el mecanismo clave para una supervivencia sostenida libre de tumores. Por tanto, el anti-CD33 radiomarcado puede proporcionar un tratamiento para los pacientes con leucemia mieloide aguda mediante la administración específicamente de la radiación a las células de leucemia mieloide aguda positivas para CD33.

Otros anticuerpos monoclonales que generalmente podrían ser adecuados en la práctica y los usos descritos en la presente descripción pueden incluir un anticuerpo que reconozca los antígenos CD20 o CD22. La molécula CD20 (también denominada antígeno de diferenciación restringido por linfocitos B humanos o Bp35) es una proteína transmembrana hidrófoba ubicada en los linfocitos pre-B y B maduros que se ha descrito ampliamente. El CD20 se expresa en más del 90 % de los linfomas no Hodgkin (NHL) de células B, pero no se encuentra en las células madre hematopoyéticas, las células pro-B, las células plasmáticas normales u otros tejidos normales.

Hay dos tipos diferentes de anticuerpos que reconocen el antígeno CD20, cada uno de los cuales difiere significativamente en el modo de unión de CD20 y la actividad biológica. Los anticuerpos de tipo I (por ejemplo, el rituximab, un anticuerpo no afucosilado con una cantidad de fucosa del 85 % o más) son potentes en la citotoxicidad mediada por el complemento. Los anticuerpos de tipo II (por ejemplo, el tositumomab) inician eficazmente la muerte de las células diana mediante apoptosis independiente de caspasa con la exposición concomitante a la fosfatidilserina.

Otros antígenos de las células B, tales como CD19, CD22 y CD52, representan las dianas de potencial terapéutico para el tratamiento del linfoma. El CD22, por ejemplo, es una sialoglicoproteína restringida a las células B de 135 kDa expresada en la superficie de las células B sólo en las etapas maduras de la diferenciación. En el NHL de células B, la expresión de CD22 varía del 91 % al 99 % en las poblaciones agresivas e indolentes, respectivamente. Como tales, los anticuerpos que se unen al antígeno CD22 pueden proporcionar las terapias para los cánceres de células B y otras enfermedades proliferativas de células B.

Aunque los anticuerpos monoclonales específicos se han enumerado anteriormente y se han indicado como útiles en la presente descripción, una amplia gama de anticuerpos monoclonales puede ser adecuada en la práctica de la presente descripción. Esto incluye cualquier anticuerpo monoclonal que pueda reconocer o unirse a marcadores o antígenos asociados a tumores que se expresen en niveles altos en las células diana y que se expresen predominantemente o solo en las células enfermas frente a los tejidos normales que pueden ser útiles. Los anticuerpos monoclonales ilustrativos pueden incluir al menos los siguientes: LL1 (anti-CD74), LL2 (anti-CD22), RS7 (anti-glicoproteína epitelial-1 (EGP-1)), PAM-4 y KC4 (ambos anti-MUC1), MN-14 (anti-antígeno carcinoembrionario (CEA, también conocido como CD66e), Mu-9 (anti-antígeno específico de colon), Immu 31 (un anti-alfa-fetoproteína), TAG-72 (por ejemplo, CC49), Tn, J591 (anti-PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata)), G250 (un AcM anti-anhidrasa carbónica IX) y L243 (anti-HLA-DR). Otros antígenos útiles que pueden dirigirse mediante el uso de estos conjugados incluyen HER-2/neu, BrE3, CD19, CD20 (por ejemplo, AcM G2B8, hA20, 1F5) CD21, CD23, CD80, alfa-fetoproteína (AFP), VEGF, receptor de EGF, P1GF, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, PSMA, gangliósidos, HCG, EGP-2 (por ejemplo, 17-1A), CD37, HLA-DR, CD30, Ia, A3, A33, Ep-CAM, KS-1, Le(y), S100, PSA (antígeno prostático específico), tenascina, receptor de folato, antígenos de Thomas-Friedenreich, antígenos de necrosis tumoral, antígenos de angiogénesis tumoral, Ga 733, IL-2, IL-6, T101, MAGE, antígeno al que se une L243, antígenos CD66, es decir, CD66a-d o una combinación de estos.

Las composiciones terapéuticas específicas para el paciente pueden administrarse por cualquier medio adecuado, que incluyen la administración parenteral, subcutánea, intraperitoneal e intrapulmonar y, si se desea para el tratamiento inmunosupresor local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. Además, la composición del anticuerpo puede administrarse adecuadamente mediante la infusión pulsada, por ejemplo, con dosis decrecientes del anticuerpo.

Además, pueden administrarse otros compuestos, tales como los agentes quimioterapéuticos puros (no inmunoconjugados), los agentes inmunosupresores y/o las citocinas con los anticuerpos monoclonales de las

composiciones radioterapéuticas específicas para el paciente descritas en la presente descripción. La administración combinada incluye la administración conjunta, mediante el uso de las formulaciones separadas o una única formulación terapéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferentemente hay un período de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Un método de producción de las composiciones terapéuticas específicas para el paciente de la presente invención incluye formular la composición terapéutica específica para el paciente como una dosis específica para el paciente y proporcionar la dosis específica para el paciente en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril. Cuando el efector molecular conjugado con el anticuerpo monoclonal es un radioisótopo, el recipiente puede estar protegido contra la radiación o puede almacenarse dentro de un recipiente exterior protegido contra la radiación. La composición terapéutica específica para el paciente puede congelarse luego a una temperatura  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  para su almacenamiento y/o envío.

Las composiciones de la presente invención pueden proporcionarse como un artículo de fabricación que contiene los materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades o los trastornos descritos anteriormente. Por tanto, la presente invención también proporciona un artículo de fabricación que comprende un recipiente que tiene una entrada de acceso estéril y que contiene una composición terapéutica específica para el paciente como se describe en la presente descripción y se proporciona como una dosis específica para el paciente. La composición terapéutica específica para el paciente puede ser cualquiera de las composiciones descritas en la presente descripción.

El artículo de fabricación puede comprender una etiqueta o prospecto en el recipiente o asociado con el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, etcétera. Los recipientes pueden formarse a partir de una variedad de materiales, tales como el vidrio o el plástico. El recipiente contiene la composición terapéutica específica para el paciente que es eficaz para tratar la enfermedad o el trastorno de elección y puede tener un puerto de acceso estéril. Por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica o cánula. El recipiente puede protegerse contra la radiación o puede almacenarse dentro de un recipiente exterior protegido contra la radiación.

La composición proporcionada con el artículo de fabricación puede comprender más de un agente activo o más de una composición. La etiqueta o el prospecto pueden indicar que la composición se usa para tratar a un paciente que tiene o está predispuesto a una enfermedad tratable mediante la administración de la composición. Por ejemplo, el prospecto puede indicar que el linfoma o la leucemia pueden tratarse con la composición que comprende un anticuerpo monoclonal que está al menos parcialmente marcado con una molécula efectora como las enumeradas anteriormente, u otras afecciones o tratamientos en donde la inhibición de determinados tipos de células es conveniente, tales como una enfermedad autoinmunitaria, trasplante, terapia génica, terapia celular o afección inflamatoria. El artículo de fabricación puede comprender además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, que incluyen otros filtros, agujas, sondas de fluido y portadores.

## Ejemplos

### Ejemplo 1 - administración de $^{131}\text{I}$ -BC8

Las dosis dosimétricas y terapéuticas de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende  $^{131}\text{I}$ -BC8 y BC8 se formularon como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular las dosis dosimétricas y terapéuticas se realizaron durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de BC8 y  $^{131}\text{I}$ -BC8 marcadas con una alta actividad específica. Los viales de la dosis de dosimetría se almacenaron hasta siete (7) días a  $-20^{\circ}\text{C}$  desde el momento de la fabricación, mientras que los viales de la dosis terapéutica se almacenaron hasta tres (3) días a  $-20^{\circ}\text{C}$  desde el momento de la fabricación, durante en cuyo momento estos pueden enviarse congelados a los sitios clínicos, como en hielo seco o húmedo. Antes de la infusión intravenosa, los viales de la composición terapéutica específica para el paciente que comprende el  $^{131}\text{I}$ -BC8 se descongelaron hasta temperatura ambiente y se administraron al paciente a velocidades de hasta 7,5 mg por hora. En determinados casos, el paciente puede ser medicado previamente antes de la administración de la composición terapéutica específica para el paciente para minimizar las respuestas inmunológicas adversas.

El sistema de administración intravenosa para este ejemplo usó la bomba Alaris™ Modelo 8100 disponible comercialmente de CAREFUSION. El juego de infusión y los suministros suplementarios usados para la administración de la dosis se describen en la **Tabla 1**. El sistema de este ejemplo diluye la composición terapéutica específica para el paciente en la sonda con una inyección de cloruro de sodio al 0,9 % estéril, USP (solución salina normal).

Tabla. 1: Parámetros del kit de juego de infusión

| Artículo # | Nombre                                       | Cantidad | Vendedor                         | Ref. #     | Descripción                                                        | DEHP | Látex  | Volumen de cebado (ml) |
|------------|----------------------------------------------|----------|----------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------|------|--------|------------------------|
| 1          | Juego de extensión Microbore                 | 1        | B. Braun                         | V5450      | 31 pulgadas, juego de extensión Microbore, (macho/macho), 50/caja  | N/A  | gratis | 0,6                    |
| 2          | Juego de infusión, sonda con solución salina | 1        | CareFusion                       | 2204-0007  | 47 pulgadas, sin opción de infusión secundaria, 20/caja            | no   | gratis | 14                     |
| 3          | Juego de infusión Smartsite                  | 1        | CareFusion                       | 24001-0007 | 47 pulgadas, válvula sin aguja, 20/caja                            | no   | gratis | 14                     |
| 4          | Juego de extensión Microbore                 | 1        | CareFusion                       | MZ9265     | 6 pulgadas, 2 conectores IV, 50/caja                               | no   | gratis | 0,4                    |
| 5          | Juego de extensión                           | 1        | CareFusion                       | 30914      | 60 pulgadas, tubo Microbore, 100/caja                              | no   | gratis | 0,55                   |
| 6          | Aguja de aspiración                          | 1        | International Medical Industries | 32-21      | Calibre 19 · 8,89 cm (3,5 pulgadas), 100/caja                      | N/A  | N/A    | N/A                    |
| 7          | Aguja                                        | 1        | Atlantic Medical Supply          | REF305175  | BD PrecisionGlide™, 20G 100/caja                                   | N/A  | N/A    | N/A                    |
| 8          | Cartucho                                     | 1        | Waters                           | JJAN20229  | Sep-Pak Plus, 50/Caja                                              | N/A  | N/A    | N/A                    |
| 9          | Filtro de jeringa                            | 1        | Millipore                        | SLGL0250S  | 0,22 µM, Millex® (MCE), 50/Caja                                    | N/A  | N/A    | N/A                    |
| 10         | Abrazadera en A                              | 3        | Davon Medical                    | A-110      | Fórceps con abrazadera en A para oclusión tubular Dravon, 100/caja | N/A  | N/A    | N/A                    |

## Preparación para la dosis dosimétrica

Se administró una dosis dosimétrica de la composición terapéutica específica para el paciente a los pacientes en un entorno ambulatorio. La dosis de dosimetría se suministró al centro médico en un único vial de vidrio encerrado en un contenedor con plomo (recipiente de almacenamiento con plomo). La composición terapéutica específica para el paciente se preparó para la infusión para el paciente al transferir el vial del contenedor con plomo original a otro contenedor con plomo almacenado a temperatura ambiente mediante el uso de pinzas a distancia. Se dejó que el vial se equilibrara hasta temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) durante 2,5 horas. Este fue el tiempo suficiente para descongelar completamente el contenido. Se ensayó la dosis (en cuanto a radiactividad) para confirmar la actividad del radioisótopo. La composición terapéutica específica para el paciente en el contenedor con plomo se transportó luego a la habitación del paciente a través de un carro de plomo. La tapa del contenedor con plomo se reemplazó por una tapa del contenedor con plomo que tiene una abertura en la parte superior.

## Infusión dosimétrica

**Materiales:** Kit del juego de infusión intravenosa - (**Tabla 1**) y la composición terapéutica específica para el paciente en la dosis de dosimetría contenida: volumen de dosis de 45 ml en un vial de 50 ml, hasta 30 milicurios de una dosis de radioactividad (anticuerpo BC8 marcado con <sup>131</sup>I) y 35 mg de anticuerpo BC8 total.

**Procedimiento de infusión de la dosis dosimétrica:** El kit del juego de infusión intravenosa se ensambló en el cabezal de la bomba doble como se muestra en la **Figura 1**. El vial que contenía la dosis dosimétrica de la composición terapéutica específica para el paciente se ventiló con una unidad de ventilación mediante la conexión de una aguja de 2,54 cm (1 pulgada) de calibre 20 (Parte 7, Atlantic Medical Supply, REF305175), un cartucho Sep-Pak Plus (Parte 8, Waters, JJAN20229) y un filtro de jeringa de 0,22 µM (Parte 9, Millipore, SLGL0250S) para evitar la liberación del yodo volátil.

Después de insertar la unidad de ventilación en el vial de dosis, se conectó una aguja de aspiración 19G estéril

(Parte 6, International Medical Industries, modelo 32-21) a un juego de extensión Microbore macho/macho (Parte 1, B. Braun, V5450). El extremo opuesto de la aguja de aspiración se conectó al conector en Y más cercano a la sonda de infusión primaria (Parte 3, CareFusion, 24001-0007) del Canal A (Alaris™ Modelo 8100) que sale de la bolsa de solución salina (cualquier tamaño igual o mayor que 100 ml) a la bomba de infusión. Se dejó que la gravedad cebara el juego de extensión Microbore y la aguja de aspiración, seguido de la sujeción del juego de infusión primaria por encima del Canal A con una abrazadera de rodillo o abrazadera en A (Parte 10, Davon Medical, A-110). Posteriormente, el juego de extensión Microbore se sujetó con una abrazadera en A (Parte 10, Davon Medical, A-110).

La aguja de aspiración (Parte 6, International Medical Industries, modelo 32-21) se insertó en el fondo del vial que contenía la dosis de dosimetría de la composición radioterapéutica específica para el paciente. El juego de infusión primaria (Parte 3, CareFusion, 24001-0007) se cargó en el Canal A (bomba **30** en la **Figura 1**). Para el Canal B (bomba **32** en la **Figura 1**), se conectó una bolsa de solución salina normal de 1000 ml con el segundo juego de infusión primaria (Parte 2, CareFusion, 2204-0007). El juego de infusión primaria se cebó con la solución salina y luego se cargó en el Canal B (Alaris™ Modelo 8100). La bomba estaba entonces lista para la infusión de la composición radioterapéutica específica para el paciente.

Los ajustes de la bomba de infusión y el proceso de administración de la dosis dosimétrica de la composición terapéutica específica para el paciente fueron los siguientes:

1. Presione el botón de encendido del sistema en el lado derecho de la unidad de cuidados (Alaris™, módulo 8015)
2. Paciente nuevo - sí, ingrese el nombre del paciente; no, seleccione de los registros.
3. Para comenzar a programar, primero presione el botón "SELECCIONAR CANAL" para seleccionar el Canal A.
4. Para la infusión:
  - a. Asegúrese de que el tubo esté sujeto por encima del Canal A. Elija la dosis dosimétrica de la composición terapéutica específica para el paciente.
  - b. Ingrese la velocidad de infusión y el VTBI (volumen a infundir) para el Canal A - Velocidad de infusión: 9 ml/h; VTBI: de 43 ml a 45 ml.
  - c. Ingrese simultáneamente la velocidad de infusión y el VTBI para la solución salina normal del Canal B (81 ml/h, 387 ml).
  - d. Cuando se complete la infusión, cierre el juego de extensión Microbore y abra la sonda de infusión primaria (Parte 3, CareFusion, 24001-0007) en el Canal A.
  - e. Ingrese la nueva velocidad de infusión y el VTBI (volumen a infundir) para el Canal A: Velocidad de infusión: 9 ml/h; VTBI: 9 ml
  - f. Ingrese simultáneamente la velocidad de infusión y el VTBI para la solución salina normal del Canal B (81 ml/h, 81 ml).
  - g. Iniciar la infusión con una duración total de la infusión de 342 min (5,78 h)

Después de la infusión, enjuague y desconecte todos los tubos y colóquelos en una bolsa Ziploc y registre la radioactividad analizada con el calibrador de dosis (disminución corregida al tiempo de inicio). Mida y registre la radioactividad del vial de la composición terapéutica específica para el paciente según lo ensayado con el calibrador de dosis (configuración para la desintegración de <sup>131</sup>I corregida al tiempo de inicio). Calcule y registre la dosis administrada al paciente restando la actividad residual en el vial y los componentes del juego de infusión de la actividad de la composición terapéutica específica para el paciente en el vial antes de la infusión. Deseche todos los materiales usados para administrar la composición terapéutica específica para el paciente de acuerdo con las regulaciones locales, estatales y federales que rigen los residuos radiactivos y biopeligrosos.

#### Preparación para la dosis terapéutica

La dosis terapéutica se administró a los pacientes en un entorno hospitalario mediante el uso de toda la protección radiológica necesaria, que incluye una sala de aislamiento de radiación. La composición terapéutica específica para el paciente se administró en un solo vial de 50 ml encerrado en un contenedor con plomo. Para preparar la composición terapéutica específica para el paciente para inyección, el contenedor con plomo que contenía el vial cerrado se retiró del cargador a -20 °C y se colocó a temperatura ambiente (15 °C-30 °C) durante 2,5 horas en un contenedor con plomo a temperatura ambiente. Este fue el tiempo suficiente para descongelar completamente el contenido antes de iniciar la administración al paciente. La dosis se analizó para confirmar la actividad. La composición terapéutica específica para el paciente en el contenedor con plomo se transportó a la habitación del paciente mediante un carro de plomo. La tapa del contenedor con plomo se reemplazó por una tapa del contenedor con plomo con una abertura en la parte superior.

#### Infusión terapéutica

Materiales: Kit del juego de infusión intravenosa - (**Tabla 1**, igual que el kit de infusión dosimétrica). La dosis

terapéutica de la composición terapéutica específica para el paciente se personalizó para cada paciente. Es decir, para cada dosis terapéutica, la dosis de radiactividad se determinó sobre la base de la biodistribución de la dosis dosimétrica de la composición radioterapéutica específica para el paciente, y la dosis de anticuerpo se calculó por el peso corporal del paciente. Las dosis terapéuticas se fabrican personalizadas y contienen lo siguiente: volumen de dosis de 45 ml en un vial de 50 ml, 100 - 1500 mCi de dosis de radioactividad ( $^{131}\text{I}$ ) y "XX" mg del anticuerpo BC8. El contenido de proteína (mg) se calculó generalmente como 0,5 mg/kg de peso corporal del paciente.

*Procedimiento de infusión de la dosis terapéutica:* Ensamble el kit IV en el cabezal de la bomba doble como se muestra en la **Figura 1** (igual que la configuración de la infusión dosimétrica). El vial que contenía la dosis terapéutica de la composición terapéutica específica para el paciente se ventiló con una unidad de ventilación mediante la conexión de una aguja de 2,54 cm (1 pulgada) de calibre 20 (Parte 7, Atlantic Medical Supply, REF305175), un cartucho Sep-Pak Plus (Parte 8, Waters, JJAN20229) y un filtro de jeringa de 0,22 mM (Parte 9, Millipore, SLGL0250S) para evitar la liberación del yodo volátil.

Después de insertar la unidad de ventilación en el vial de dosis, se conectó una aguja de aspiración 19G estéril (Parte 6, International Medical Industries, modelo 32-21) a un juego de extensión Microbore macho/macho (Parte 1, B. Braun, V5450). El extremo opuesto de la aguja de aspiración se conectó al conector en Y más cercano a la sonda de infusión primaria (Parte 3, CareFusion, 24001-0007) del Canal A (Alaris™ Modelo 8100) que sale de la bolsa de solución salina (cualquier tamaño igual o mayor que 100 ml) a la bomba de infusión. Se dejó que la gravedad cebara el juego de extensión Microbore y la aguja de aspiración, seguido de la sujeción del juego de infusión primaria por encima del Canal A con una abrazadera de rodillo o abrazadera en A (Parte 10, Davon Medical, A-110). Posteriormente, el juego de extensión Microbore se sujetó con una abrazadera en A (Parte 10, Davon Medical, A-110).

Se conectó una aguja de aspiración (Parte 6, International Medical Industries, modelo 32-21) en el fondo del vial que contenía la dosis de dosimetría de la composición radioterapéutica específica para el paciente. El juego de infusión primaria (Parte 3, CareFusion, 24001-0007) se cargó en el Canal A (bomba **30** en la **Figura 1**). Para el Canal B (bomba **32** en la **Figura 1**), se conectó una bolsa de solución salina normal de 1000 ml con el segundo juego de infusión primaria (Parte 2, CareFusion, 2204-0007). El juego de infusión primaria se cebó con la solución salina y luego se cargó en el Canal B (Alaris™ Modelo 8100). La bomba estaba entonces lista para la infusión de la composición terapéutica específica para el paciente.

Los ajustes de la bomba de infusión y el proceso de administración de la dosis terapéutica de la composición terapéutica específica para el paciente fueron los siguientes:

1. Presione el botón de encendido del sistema en el lado derecho de la unidad de cuidados (Alaris™, módulo 8015)
2. Paciente nuevo - sí, ingrese el nombre del paciente; no, seleccione de los registros
3. Para comenzar a programar, primero presione el botón "CHANNEL SELECT" para seleccionar el Canal A.
4. Para la infusión:

a. Asegúrese de que el tubo esté sujeto por encima del Canal A. Elija "dosis terapéutica" para la composición terapéutica específica para el paciente.

b. Ingrese la velocidad de infusión y el VTBI (volumen a infundir) para el Canal A: Velocidad de infusión: de 43 ml a 45 ml\*7,5 mg/h/xx mg = yy ml/h; VTBI: 43 ml

c. Ingrese simultáneamente la velocidad y el VTBI para la solución salina normal del Canal B (9\*yy ml/h, 387 ml).

d. Cuando se complete la infusión, cierre el juego de extensión Microbore y abra la sonda de infusión primaria (Parte 3, CareFusion, 24001-0007) en el Canal A.

e. Ingrese la nueva velocidad de infusión y el VTBI (volumen a infundir) para el Canal A: Velocidad de infusión: yy ml/h; VTBI: yy ml.

f. Ingrese simultáneamente la velocidad y el VTBI para la solución salina normal del Canal B (9\*yy ml/h, 9\*yy ml).

g. Inicie la infusión y la duración total de la infusión es (43/año +1) h

Después de la infusión, enjuague y desconecte todos los tubos y colóquelos en una bolsa Ziploc y registre la radioactividad analizada con el calibrador de dosis (disminución corregida al tiempo de inicio). Mida y registre la radioactividad del vial que contenía la composición terapéutica específica para el paciente según se ensayó con el calibrador de dosis (configuración para  $^{131}\text{I}$ , desintegración corregida al tiempo de inicio). Calcule y registre la dosis administrada al paciente restando la actividad residual en el vial y los componentes del juego de infusión de la actividad de la composición terapéutica específica para el paciente en el vial antes de la infusión. Deseche todos los materiales usados para administrar la composición terapéutica específica para el paciente de acuerdo con las regulaciones locales, estatales y federales que rigen los residuos radiactivos y biopeligrosos.

## Comparativo

Ejemplo 2 - administración de  $^{90}\text{Y}$ -BC8

Las dosis dosimétricas y terapéuticas de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende  $^{90}\text{Y}$ -BC8 y BC8 se formulan como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacenan a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular las dosis dosimétricas y terapéuticas se realizan durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de BC8 y  $^{90}\text{Y}$ -BC8 marcadas con una alta actividad específica. Las cantidades de proteína y las dosis de radiactividad para cada formulación son las descritas en el Ejemplo 1. Además, el almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 3 - administración de  $^{177}\text{Lu}$ -BC8

Las dosis dosimétricas y terapéuticas de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende  $^{177}\text{Lu}$ -BC8 y BC8 se formulan como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacenan a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular las dosis dosimétricas y terapéuticas se realizan durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de BC8 y  $^{177}\text{Lu}$ -BC8 marcadas con una alta actividad específica. Las cantidades de proteína y las dosis de radiactividad para cada formulación son las descritas en el Ejemplo 1. Además, el almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 4 - administración de  $^{186}\text{Re}$ -BC8

Las dosis dosimétricas y terapéuticas de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende  $^{186}\text{Re}$ -BC8 y BC8 se formulan como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacenan a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular las dosis dosimétricas y terapéuticas se realizan durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de BC8 y  $^{186}\text{Re}$ -BC8 marcadas con una alta actividad específica. Las cantidades de proteína y las dosis de radiactividad para cada formulación son las descritas en el Ejemplo 1. Además, el almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

## Ejemplo comparativo 5 - administración de BC8-paclitaxel

Una dosis terapéutica de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende paclitaxel conjugado con BC8 (Paclitaxel-BC8) y BC8 sin marcar se formula como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacena a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular la dosis terapéutica se realizan durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de BC8 y Ricin-BC8. Las cantidades totales de proteína para el anticuerpo monoclonal son como se describe en el Ejemplo 1. Las dosis de la molécula efectora paclitaxel están en el intervalo de 15 a 275  $\text{mg}/\text{m}^2$  (superficie total del paciente). El almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 6 - administración de  $^{131}\text{I}$ -HuM195

Las dosis dosimétricas y terapéuticas de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende  $^{131}\text{I}$ -HuM195 y HuM195 se formularon como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacenaron a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular las dosis dosimétricas y terapéuticas se realizaron durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de HuM195 y  $^{131}\text{I}$ -HuM195 marcadas con una alta actividad específica. Las cantidades de proteína y las dosis de radiactividad para cada formulación son las descritas en el Ejemplo 1. Además, el almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

## Ejemplo comparativo 7 - administración de HuM195-caliqueamicina

Una dosis terapéutica de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende caliqueamicina conjugada con HuM195 (caliqueamicina-HuM195) y HuM195 sin marcar se formula como formulaciones parenterales de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacena a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las diluciones para formular la dosis terapéutica se realizan durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de HuM195 y caliqueamicina-HuM195. Las cantidades totales de proteína para el anticuerpo monoclonal son como se describe en el Ejemplo 1. Las dosis de la molécula efectora caliqueamicina están en el intervalo de 1 a 10  $\text{mg}/\text{m}^2$  (superficie total del paciente). El almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

## Ejemplo comparativo 8 - administración de anti-CD20-epitilona

Una dosis terapéutica de una composición terapéutica específica para el paciente que comprende epitilona conjugada con anti-CD20 (epitilona-anti-CD20) y anti-CD20 sin marcar se formula como formulaciones parenterales

- 5 de 45 ml listas para administrar en un vial de vidrio de 50 ml y se almacena en -20 °C. Todas las diluciones para formular la dosis terapéutica se realizan durante la fabricación de la composición terapéutica específica para el paciente a partir de soluciones concentradas de anti-CD20 y epitilona-anti-CD20. Las cantidades totales de proteína para el anticuerpo monoclonal son como se describe en el Ejemplo 1. Las dosis de la molécula efectora epitilona están en el intervalo de 10 a 20 mg/m<sup>2</sup> (superficie total del paciente). El almacenamiento, la descongelación y la infusión son como se describe en el Ejemplo 1.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición terapéutica específica para el paciente proporcionada en un recipiente de dosis única para su uso en la terapia para la administración a un paciente, la composición que comprende:  
 5 un anticuerpo monoclonal que comprende una fracción marcada que comprende un radiomarcador y una fracción no marcada; y  
 un portador farmacéuticamente aceptable,  
 en donde cada una de una dosis de radiación del radiomarcador en la fracción marcada del anticuerpo monoclonal y una cantidad total de proteína del anticuerpo monoclonal dependen de al menos un parámetro  
 10 específico del paciente que incluye el peso del paciente,  
 en donde un volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente se administra en su totalidad al paciente en una sesión de tratamiento,  
 en donde el anticuerpo monoclonal es BC8, que se une al antígeno CD45,  
 en donde el marcador radiactivo es Yodo 131,  
 15 en donde la composición se administra al paciente por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea,  
 en donde una dosis de radiación es una dosis terapéutica de entre 100 milicurios y 1200 milicurios, y  
 en donde la cantidad total de proteína es de 0,5 mg/kg de peso del paciente.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 para usar como un medicamento para la ablación de las células de la médula ósea en los pacientes con cáncer para prepararlas para el trasplante de médula ósea de un donante.
3. Una composición terapéutica específica para el paciente proporcionada en un recipiente de dosis única para su uso en la terapia para la administración a un paciente, la composición que comprende:  
 25 un anticuerpo monoclonal que comprende una fracción marcada que comprende un radiomarcador y una fracción no marcada; y  
 un portador farmacéuticamente aceptable,  
 en donde cada una de una dosis de radiación del radiomarcador en la fracción marcada del anticuerpo monoclonal y una cantidad total de proteína del anticuerpo monoclonal dependen de al menos un parámetro  
 30 específico del paciente, que incluye el peso del paciente,  
 en donde un volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente se administra en su totalidad al paciente en una sesión de tratamiento,  
 en donde el anticuerpo monoclonal es HuM195, que se une específicamente a un antígeno CD33,  
 en donde el radiomarcador es Yodo 131,  
 35 en donde la composición se administra al paciente por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea,  
 en donde una dosis de radiación es una dosis terapéutica de entre 100 milicurios y 1500 milicurios, y  
 en donde la cantidad total de proteína es de 0,5 mg/kg de peso del paciente.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3 para usar como un medicamento para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.
5. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en donde el volumen total es un volumen de entre 5 ml y 100 ml.
- 45 6. La composición terapéutica específica para el paciente para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3 o 4 para usar en un método de terapia, el método de terapia que incluye la administración de la composición terapéutica específica para el paciente, el método que comprende:  
 50 administrar el volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente a un paciente a través de una vía de fluido, en donde la vía de fluido incluye una parte específica del agente terapéutico; y  
 enjuagar la vía de fluido, con la excepción de la parte específica del agente terapéutico, con la solución salina normal después de la administración de la composición terapéutica específica para el paciente,  
 en donde la composición terapéutica específica para el paciente se administra al paciente por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea para el tratamiento de una leucemia, en donde la composición  
 55 incluye una dosis específica para el paciente y  
 en donde, después de administrar el volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente, no queda ningún volumen medible de la composición terapéutica específica para el paciente en la vía de fluido.
- 60 7. La composición terapéutica específica para el paciente para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la composición terapéutica específica para el paciente se suministra en un recipiente protegido con plomo que se almacena a -20 °C, en donde antes de la etapa de administrar la composición terapéutica específica para el paciente, el método comprende, además:  
 descongelar el recipiente durante al menos 1 hora a temperatura ambiente (15 °C - 30 °C).
- 65 8. La composición terapéutica específica para el paciente para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en

donde después de la etapa de descongelar el vial que contiene la composición terapéutica específica para el paciente, el método comprende, además:  
insertar una ventilación en el recipiente, en donde la ventilación incluye una cánula para perforar un tabique en el recipiente y un filtro para evitar la liberación de cualquier radiomarcador volátil del recipiente.

5 9. La composición terapéutica específica para el paciente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 6 a 8, en donde la administración del volumen total de la composición terapéutica específica para el paciente es a una velocidad de hasta 7,5 mg de proteína por hora.

10 10. Un método de producción de la composición terapéutica específica para el paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, el método que comprende:

15 formular la composición terapéutica específica para el paciente como una dosis específica para el paciente en un volumen total de entre 5 ml y 100 ml; y proporcionar la dosis específica para el paciente en un recipiente que tiene un puerto de acceso estéril,  
en donde la composición terapéutica específica para el paciente se congela a una temperatura < -20 °C.

11. Un artículo de fabricación que comprende:

20 un recipiente que tiene una entrada de acceso estéril y que comprende  
una composición terapéutica específica para el paciente de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4 y que se proporciona como una dosis específica para el paciente para su administración a un paciente; y  
una etiqueta o prospecto en el recipiente o asociado con el recipiente,  
25 en donde la dosis específica para el paciente se proporciona en un volumen de entre 5 ml y 100 ml.

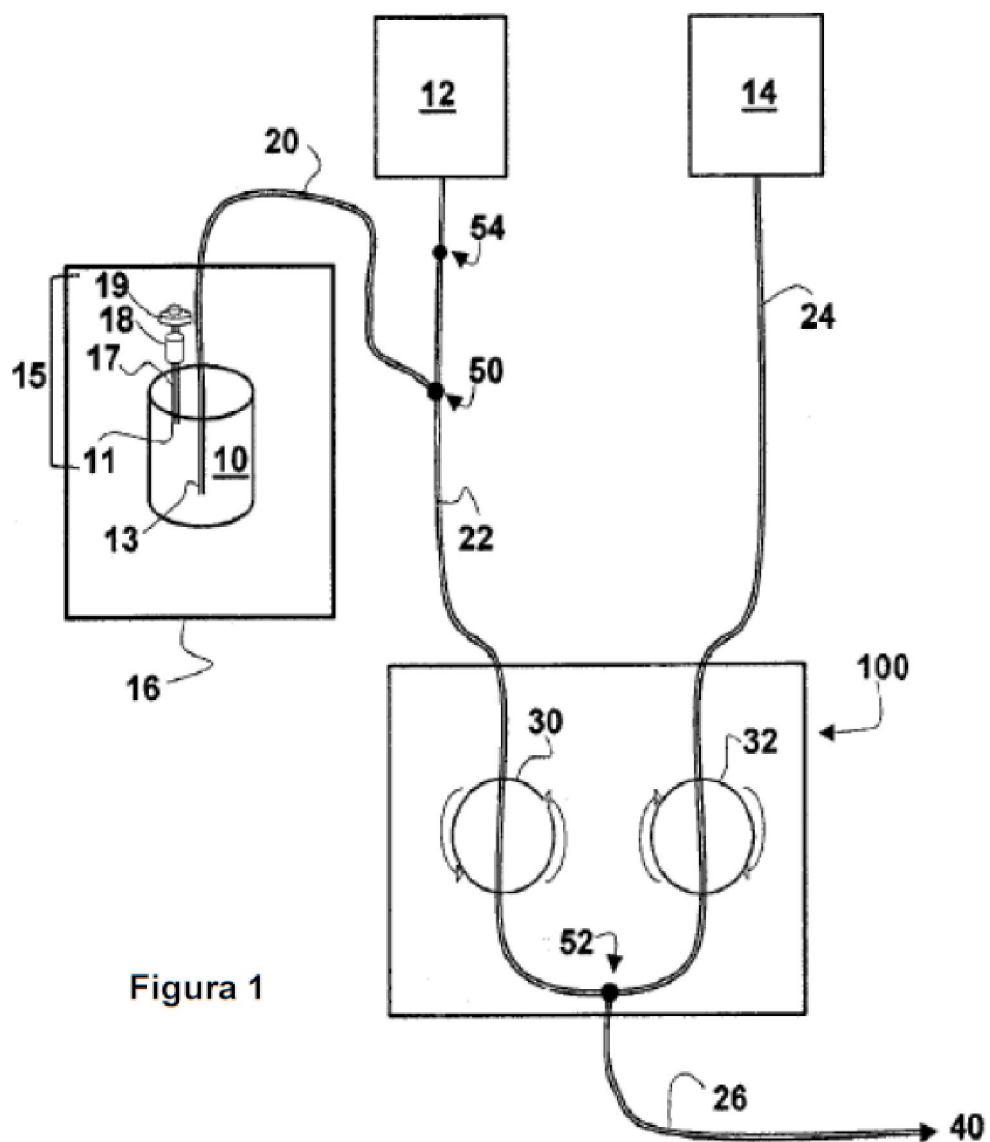


Figura 1