



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 116**

51 Int. Cl.:  
**A61K 38/47** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01924706 .3**  
86 Fecha de presentación : **05.04.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1272211**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para tratar neoplasmas.**

30 Prioridad: **07.04.2000 US 195538 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

73 Titular/es: **Signal Coordinating Therapy, Inc.**  
**300 Westinghouse Road**  
**Pendleton, South Carolina 29670, US**

72 Inventor/es: **Kline, Ellis L.**

74 Agente:  
**Gómez-Acebo y Duque de Estrada, Ignacio**

ES 2 287 116 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

Procedimientos y composiciones para tratar neoplasmas.

### 5 Referencia cruzada a la solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/195.538, presentada el 7 de abril de 2000.

### 10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento de neoplasmas que incluye, pero no se limita a, neoplasmas malignos. Más particularmente, la presente invención es un uso de neuraminidasa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano con neoplasma, en el que el medicamento se administra para proporcionar una dosificación de neuraminidasa entre aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  mg/día y aproximadamente  $8 \times 10^{-2}$  mg/día.

### Antecedentes de la invención

20 El cáncer es una enfermedad que daña tanto a seres humanos como a animales. El término "cáncer" significa tumores o neoplasmas, incluyendo neoplasmas malignos, caracterizados por crecimiento incontrolado. A diferencia de las células normales, las células cancerosas son de estructura atípica y no tienen funciones especializadas. Compiten con las células normales por los nutrientes, matando en último término al tejido normal. El tejido canceroso, o maligno, puede permanecer localizado, invadiendo sólo tejido vecino o se puede extender a otros tejidos u órganos por vía del sistema linfático o de la sangre (es decir metastatizarse); virtualmente todos los tejidos u órganos son susceptibles de ello. Es una enfermedad que es muy impredecible y tiene una tasa de mortalidad muy elevada. Los tratamientos actuales contra el cáncer incluyen quimioterapia, cirugía y tratamientos de radiación. Estos procedimientos radicales de tratamiento son perjudiciales para el paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico típico es citotóxico y tiene un intervalo terapéutico muy estrecho. Por lo tanto, el agente quimioterapéutico se tiene que administrar cuidadosamente a una dosis que mate a las células cancerosas pero que no mate a las células normales. Estos agentes quimioterapéuticos a menudo dejan al paciente enfermo y debilitado y son sólo mínimamente eficaces para tratar el cáncer.

Lo que se necesita es una composición y un procedimiento para tratar el cáncer que no sean nocivos para el paciente pero que al mismo tiempo sean eficaces para matar las células cancerosas. Idealmente, la composición y el procedimiento se pueden usar en combinación con otros agentes.

### Resumen de la invención

La presente invención proporciona un uso de neuraminidasa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano con neoplasma, en el que se administra el medicamento para proporcionar una dosificación de neuraminidasa entre aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  mg/día y aproximadamente  $8 \times 10^{-2}$  mg/día. El neoplasma puede ser de una amplia diversidad de neoplasmas que incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos, tumores de la sangre tales como leucemias, metástasis tumorales, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neurinomas del estatoacústico, neurofibromas, tracomias, y granulomas piógenos. El medicamento se administra al ser humano o al animal con cáncer con una cantidad eficaz de neuraminidasa. La cantidad eficaz de neuraminidasa es extremadamente baja y no produce efectos secundarios tales como respuesta inmune a la proteína de neuraminidasa.

El medicamento se puede administrar sistémicamente por una diversidad de vías que incluyen, pero no se limitan a las vías intramuscular, intradérmica, intranasal, intravenosa, sublingual y subcutánea. El medicamento también se puede administrar localmente en el sitio del tumor. La vía preferente de administración es de administraciones múltiples al día por vía sublingual.

El medicamento se puede usar para tratar neoplasmas que incluyen cáncer mestatático, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, leucemia, hemangioma, tumores cerebrales, tumores pancreáticos y tumores de hígado.

### Descripción detallada

Según se usa en este documento, el término "neuraminidasa" significa cualquier proteína que tenga actividad de neuraminidasa o tenga una secuencia de aminoácidos que sea sustancialmente similar a una proteína que tiene actividad neuraminidasa. El término "neuraminidasa" también incluye fragmentos de neuraminidasa que son eficaces para tratar neoplasmas. La neuraminidasa que se puede usar para poner en práctica la presente invención también puede ser una enzima inactivada en la que la neuraminidasa tiene actividad parcial o ninguna actividad cuando se compara con la actividad de la enzima nativa. Se cree que el calentamiento de la neuraminidasa en agua hirviendo destruirá la actividad antitumoral.

La presente invención proporciona el uso de neuraminidasa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano con neoplasma, en el que el medicamento se administra para proporcionar una dosificación

## ES 2 287 116 T3

de neuraminidasa entre aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  mg/día y aproximadamente  $8 \times 10^{-2}$  mg/día. El neoplasma puede ser, pero no se limita a, tumores sólidos, tumores de la sangre tales como leucemias, metástasis tumorales, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neurinomas del estatoacústico, neurofibromas, tracomas, y granulomas piógenos. Ejemplos de tumores metastáticos sólidos o neoplasmas incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de mama, cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer testicular, o cáncer cerebral. Se ha de entender que la presente invención es eficaz contra una amplia diversidad de neoplasmas.

La neuraminidasa (acil-neraminil hidrolasa: EC3.2.1.18) que se puede usar para poner en práctica la presente invención puede ser de cualquier fuente que incluye, pero no se limita a, *Arthrobacter ureafaciens*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*.

Una unidad de dosificación farmacéutica del medicamento para la liberación de neuraminidasa a una concentración baja comprende un vehículo líquido o sólido farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de neuraminidasa. La cantidad eficaz anteriormente mencionada es preferentemente entre aproximadamente  $10^{-2}$  y aproximadamente  $10^{-8}$  mg, y todavía más preferentemente aproximadamente  $10^{-4}$  mg de neuraminidasa en la unidad de dosificación en asociación con excipientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo preferido es 0,1% a 0,4% de fenol en cloruro sódico al 0,9% (USP).

El medicamento comprende entre aproximadamente  $10^{-2}$  y  $10^{-8}$  mg de neuraminidasa. La dosis más preferida de neuraminidasa es aproximadamente  $10^{-4}$  mg. Preferentemente, la dosificación periódica diaria total no excede de aproximadamente  $10^{-2}$  mg por sujeto, y todavía más preferentemente no excede de aproximadamente  $10^{-3}$  a  $10^{-4}$  mg.

El medicamento comprende un vehículo para una administración única de neuraminidasa o fracción o derivado de la misma que comprende una cantidad de hasta aproximadamente  $10^{-2}$  mg de neuraminidasa o fracción o derivado de la misma e ingredientes farmacéuticamente inertes.

En la práctica, la administración de neuraminidasa no debería exceder de aproximadamente  $10^{-2}$  mg, aunque, en ciertos casos, la cantidad total de neuraminidasa administrada en un día cualquiera puede exceder el límite preferido. La neuraminidasa se puede administrar como un líquido o se puede administrar como un sólido en el que se embebe o se mezcla la neuraminidasa en una matriz biodegradable o bioerosionable. La matriz puede ser una matriz para liberación retardada en el tiempo. Estas matrices son bien conocidas por los expertos habituales en la materia y no son críticas para la presente invención. La neuraminidasa se puede administrar por inyección o por vía sublingual. En una realización, el vehículo es una solución acuosa que está contenida dentro de un recipiente inerte. En otra variación, la composición está en forma de un supositorio. La forma líquida de la composición se puede inyectar por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Además, la composición se puede administrar a través de las membranas mucosas tales como las membranas nasales.

La neuraminidasa se puede administrar por medio de procedimientos convencionales, que incluyen vías intravenosas, intramusculares y subcutáneas. La neuraminidasa también se puede administrar por vías sublinguales e intranasales. Dado que la cantidad eficaz de neuraminidasa en una dosis es tan baja, la composición también se puede administrar por vía transdérmica, anal u oral. Las unidades de dosificación pueden ser tanto líquidas como sólidas. Típicamente la unidad de dosificación se puede administrar hasta aproximadamente 1 a 8 veces al día o intermitentemente dependiendo del caso individual.

La neuraminidasa se puede administrar directamente al sitio del tumor, pero preferentemente se administra sistémicamente. Una administración sistémica preferida es por vía de administración sublingual o administración nasal administrando una gota única (50  $\mu$ l) de una solución de neuraminidasa (aproximadamente  $10^{-4}$  mg/dosis). Para el paciente típico el primer día de tratamiento es un régimen de cinco dosis en la primera hora con cuatro dosis más espaciadas regularmente durante el día. El paciente es tratado cuatro veces al día después del primer día hasta que la malignidad y tumores primarios no sean detectables por examen clínico detallado. Se recomienda que el paciente permanezca en un régimen de mantenimiento dos a siete, preferentemente 4, administraciones al día durante varios meses a un año después de que el neoplasma ya no sea detectable. El paciente debería ser examinado periódicamente respecto a la recurrencia del cáncer. Se ha de entender que se pueden variar los regímenes de dosificación diarios dependiendo de la respuesta del paciente.

La dosificación preferida para un paciente típico de cáncer es como sigue:

El primer día, se dan cinco dosis en la primera hora. Las dosis se dan a los tiempos de 0, 15, 30, 45 y 60 minutos por la mañana, seguidas por tres aplicaciones más espaciadas regularmente a lo largo del día. Preferentemente, las dosis se administran 15 minutos antes de comer o beber. Continúese la dosificación diaria hasta que las manifestaciones de la malignidad ya no se presenten. Manténgase la dosificación de 4 veces al día durante 1 año más para destruir cualquier célula de cáncer latente.

Los pacientes deberían ser controlados respecto a malignidades cada 3 meses por procedimientos de control convencionales bien conocidos por los expertos habituales en la materia mientras se aplica el tratamiento. Si se interrumpe la dosificación, se debería continuar con un control similar cada 3 meses durante un año. Si hay alguna indicación de que el cáncer reaparece, el paciente debería reanudar inmediatamente el régimen de dosificación.

## ES 2 287 116 T3

Se ha de entender que el medicamento se puede usar en combinación con terapias convencionales que incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia, cirugía y terapia de radiación. El medicamento se puede usar en combinación con estas terapias o se puede usar antes o después de estas terapias.

5 La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no se deben considerar en modo alguno que impongan limitaciones al alcance de la misma. Los resúmenes de los pacientes son de pacientes tratados en ensayos clínicos australianos.

### Ejemplo 1

10

#### *Preparación de neuraminidasa*

15 Se mezcla 1 mg de neuraminidasa (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) con 1 ml de solución salina al 0,9% (Allergy Laboratory, Inc., Oklahoma City, OK). Esta solución se esteriliza por filtración. Se mezclan 0,2 ml de esta solución de neuraminidasa con 75 ml de solución salina al 0,9%. Esta solución se deja en reposo a temperatura ambiente durante tres horas. Opcionalmente, la solución se agita cada 15 minutos. Después de la incubación de tres horas a temperatura ambiente, se añaden 25 ml de solución salina de fenol al 0,4% a los 75 ml de solución salina de neuraminidasa. Esto da una concentración final de fenol de 0,1% en solución salina al 0,9% y una concentración final de neuraminidasa de  $2 \times 10^{-3}$  mg/ml. Esta solución se mantiene a 4°C.

20

### Ejemplo 2

#### *Procedimiento alternativo de preparación de neuraminidasa*

25 Se mezcla 1 mg de neuraminidasa (Sigma Chemical Co., St Louis, MO) con 1 ml de solución salina de fenol al 0,4% (Allergy Laboratory, Inc., Oklahoma City, OK). Esta solución se esteriliza por filtración. Se mezclan 0,2 ml de esta solución de neuraminidasa con 24,8 ml de solución salina de fenol al 0,4%. Esta solución se deja en reposo a temperatura ambiente durante tres horas. Opcionalmente, la solución se agita cada 15 minutos. Después de la incubación de tres horas a temperatura ambiente, se añaden 75 ml de solución salina a los 25 ml de solución salina de neuraminidasa/fenol. Esto da una concentración final de fenol de 0,1% en solución salina al 0,9% y una concentración final de neuraminidasa de  $2 \times 10^{-3}$  mg/ml. Esta solución se mantiene a 4°C.

30

### Ejemplo 3

#### *Administración de solución de neuraminidasa*

35 Una vía preferida de administración de la presente invención es administración sublingual. Se usa un cuentagotas que suministra 50  $\mu$ l por gota para suministrar una gota por administración sublingual. Como se indica anteriormente, el primer día de tratamiento comprende la administración de una gota de 50  $\mu$ l cada 15 minutos durante una hora (5 gotas en total). Después del primer día se da al paciente una gota de 50  $\mu$ l cuatro veces al día hasta que haya remitido el tumor. Un plan recomendado es una gota antes del desayuno, una gota antes del almuerzo, una gota antes de la cena y una gota antes de acostarse. Se recomienda que este plan se mantenga durante varios meses hasta un año después de que hayan desaparecido todos los signos clínicos del cáncer. El paciente debería ser estrechamente controlado clínicamente y reanudado el tratamiento si reaparece el cáncer.

45

### Ejemplo 4

50 Un paciente varón de 51 años de edad con cáncer testicular que se había metastatizado a la próstata, intestino, hígado y páncreas (etapa 4) fue tratado como se describe anteriormente. Después de 6 meses de tratamiento sublingual con neuraminidasa, no había malignidad detectable. El paciente mantuvo dos aplicaciones sublinguales diariamente como medida profiláctica.

### Ejemplo 5

55 Cáncer de pulmón metastatizado al hígado y otros tejidos, con ganglios linfáticos profundamente implicados, en una mujer de 34 años de edad. Tratamiento con neuraminidasa sublingual, el tratamiento comenzó el 12 de Julio de 1999. Se produjo mejora constante durante seis meses. En el último examen médico en Enero de 2000 no se detectó ninguna malignidad en ningún tejido.

### Ejemplo 6

60 El paciente presentaba tumor cerebral no operable con dolor de cabeza extremo y visión obstaculizada. Después de mes y medio de tratamiento sublingual con neuraminidasa, se informó de ausencia de dolor y de ausencia de impedimento de visión. El paciente continúa con 4 aplicaciones de solución de neuraminidasa del ejemplo 1 al día.

65

## ES 2 287 116 T3

### Ejemplo 7

Se trató un segundo caso de un paciente con tumor cerebral no operable. Después de cinco meses de tratamiento, desaparecieron todos los síntomas anormales y el análisis clínico no mostró signos detectables de trastorno. El paciente continúa con 4 aplicaciones de solución de neuraminidasa del ejemplo 1 al día.

### Ejemplo 8

Una mujer de 75 años de edad presentaba un linfoma CD10 de células B. El diagnóstico se basó en evaluación clínica así como en biopsia de tejido. En un mes y medio del tratamiento sublingual con neuraminidasa, el examen por un oncólogo no detectó células CD10 transformadas anómalas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 287 116 T3

### REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de neuraminidasa en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un ser humano con un neoplasma, en el que el medicamento se administra para proporcionar una dosificación de neuraminidasa entre aproximadamente  $1 \times 10^{-8}$  mg/día y aproximadamente  $8 \times 10^{-2}$  mg/día.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la neuraminidasa se disuelve en una solución salina de fenol.
- 10 3. El uso de la reivindicación 1, en el que la neuraminidasa es para administración directamente al tumor.
4. El uso de la reivindicación 1, en el que la neuraminidasa es para administración de modo sistémico.
- 15 5. El uso de la reivindicación 1, en el que la neuraminidasa es para administración por inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intravenosa, administración nasal, administración sublingual o administración transdérmica.
6. El uso de la reivindicación 5, en el que la neuraminidasa es para administración por vía sublingual.
- 20 7. El uso de la reivindicación 5, en el que la neuraminidasa es para administración por vía nasal.
8. El uso de la reivindicación 1, en el que el neoplasma es un tumor sólido.
- 25 9. El uso de la reivindicación 8, en el que el neoplasma es cáncer de próstata, cáncer pancreático, melanoma, cáncer de mama, cáncer de colon, linfoma, cáncer esofágico, cáncer de pulmón, cáncer testicular, o cáncer cerebral.
10. El uso de la reivindicación 1, en el que el neoplasma es un tumor de la sangre.
11. El uso de la reivindicación 10, en el que el tumor de la sangre es leucemia.
- 30 12. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra para proporcionar una dosificación de neuraminidasa entre aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  mg/día y  $8 \times 10^{-3}$  mg/día.
- 35 13. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra para proporcionar una dosificación de neuraminidasa entre aproximadamente  $1 \times 10^{-4}$  mg/día y  $8 \times 10^{-4}$  mg/día.
14. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65