

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 378**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10 (2006.01)

A61K 41/00 (2010.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2015 PCT/IL2015/050824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16024279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2015 E 15832565 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2020 EP 3180085**

54 Título: **Medios y métodos para la terapia de rayos X dirigidos**

30 Prioridad:

13.08.2014 US 201462036624 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.06.2021

73 Titular/es:

**CONVERGENT R.N.R LTD (100.0%)
2 Yozma st.
3903202 Tirat Carmel, IL**

72 Inventor/es:

**HAREL, ZEEV;
BURSHTEIN ZEEV, ZEEV;
BAR-DAVID, AHARON y
MARKOVICH, MIRI**

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 831 378 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

Medios y métodos para la terapia de rayos X dirigidos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un profármaco y a un dispositivo para activar un profármaco en un sitio objetivo específico con mayor eficacia y menores efectos adversos mediante el uso de un haz de rayos X convergente.

10 Antecedentes de la invención

La quimioterapia es el tratamiento del cáncer con uno o más fármacos antineoplásicos citotóxicos como parte de un régimen estandarizado. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos actúan matando las células que se dividen rápidamente, una de las principales propiedades de la mayoría de las células cancerosas. Esto significa que la quimioterapia también daña las células que se dividen rápidamente en circunstancias normales: las células de la médula ósea, el tracto digestivo y los folículos pilosos, lo que resulta en los efectos secundarios más comunes de la quimioterapia: disminución de la producción de células sanguíneas, inflamación del revestimiento del tracto digestivo y caída del cabello.

20 La mayoría de los agentes quimioterapéuticos convencionales tienen perfiles farmacocinéticos deficientes y se distribuyen de forma no específica en el cuerpo, lo que conduce a una toxicidad sistémica asociada con los efectos secundarios mencionados anteriormente. Por lo tanto, el desarrollo de los sistemas de administración de fármacos capaces de dirigir al sitio del tumor se está convirtiendo en un verdadero desafío que se aborda actualmente.

25 La terapia dirigida es un enfoque para superar la no especificidad de los agentes quimioterapéuticos. En este enfoque, los agentes quimioterapéuticos bloquean el crecimiento de las células cancerosas al interferir con moléculas dirigidas específicas necesarias para la carcinogénesis y el crecimiento tumoral, en lugar de simplemente interferir con todas las células que se dividen rápidamente. El uso de nanoportadores es una táctica de desarrollo adicional para suministrar específicamente los agentes quimioterapéuticos a su objetivo. Los nanoportadores pueden dirigir el fármaco al sitio del tumor y suministrarlo específicamente allí, reduciendo de esta manera el daño a los tejidos normales.

35 En otro enfoque, se introduce sistemáticamente una forma inactiva (profármaco) de un agente terapéutico y luego se activa específicamente mediante radiación ionizante externa de alta energía dirigida explícitamente al sitio objetivo. Por ejemplo, la patente 6159443 describe un método en el que un tejido objetivo se expone a radiación ionizante antes, después o en paralelo a la administración de un vehículo de administración que son plaquetas o proteínas que se unen a plaquetas activadas, que comprende un agente activo. La radiación ionizante induce una respuesta inflamatoria que hace que el vehículo de administración se agregue en el tejido objetivo y de esta manera suministre el agente al tejido objetivo. Otro ejemplo se puede encontrar en la patente 5962424 que describe un método para dirigirse específicamente a agentes aglutinantes de L-selectina o E-selectina mediante radiación ionizante. Se describe en la patente 5962424 que la radiación ionizante induce la expresión de L-selectina o E-selectina en la superficie de las células endoteliales de la vasculatura.

45 En los ejemplos anteriores, la radiación ionizante se administra al sujeto tratado para producir un efecto sobre un tejido que permitirá la especificidad del fármaco. Además, la radiación ionizante también afecta las regiones que preceden y siguen al tejido objetivo, dañando así el tejido sano, lo que provocará efectos adversos. Además, si no se suministra mediante un rayo que tenga una dosis suficiente específicamente en el sitio objetivo, la radiación ionizante también activará tejidos o moléculas que rodean el área objetivo.

50 Además, el documento WO 2013 070 872 describe vesículas lipídicas que encapsulan un agente, en donde el agente se libera tras la exposición de las vesículas a la radiación de rayos X. El agente es un fármaco aplicable en el tratamiento del cáncer.

55 Adicionalmente, el artículo en línea "Convergent R.N.R Completes Successful Proof-of-Concept Session with Mercy Beam™ Technology, Enabling More Accurate, Less Harmful, and Inexpensive Radiation Therapy" (<https://www.mercybeam.com/mercy-beam-announcement/>) analiza un dispositivo para la terapia del cáncer mediante el uso de un haz de rayos X convergente.

Resumen

60 La invención se define en las siguientes reivindicaciones. Otras modalidades, así como también los métodos de tratamiento, no forman parte de la invención y se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. La reivindicación independiente 1 define un profármaco, encapsulado en una configuración inactiva, para usar en un método para el tratamiento del cáncer caracterizado porque; el método comprende las etapas de:

65 a) administrar el profármaco encapsulado a un paciente;

b) someter un sitio objetivo de; el paciente dosificado con el profármaco encapsulado a la radiación de rayos X con una energía de fotón de hasta 250 keV, que proporciona un haz convergente con una densidad de área de sección transversal de flujo de radiación promedio aumentada a lo largo del eje longitudinal hasta alcanzar un máximo en dicho sitio objetivo, dicho haz de rayos X convergente tiene una cintura controlable, sustancialmente uniforme en dicho sitio objetivo, con una velocidad de dosis máxima absorbida en dicho sitio objetivo: en donde dicha exposición a la radiación de rayos X es suficiente para la desencapsulación de dicho profármaco encapsulado, • que proporciona de esta manera el fármaco activo, mientras que dicha dosis de fotones de rayos X en dicho sitio objetivo es más alta que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

Además, las reivindicaciones 10 y 12 definen un sistema correspondiente y una composición de dos profármacos.

La descripción analiza un sistema para activar un profármaco *in vivo* que comprende: (a) un profármaco administrado a un sujeto a una concentración predeterminada; y (b) medios emisores de rayos X para emitir energía fotónica a un sitio objetivo que ha sido dosificado al menos parcialmente con el profármaco a una concentración predeterminada; en donde los medios emisores de rayos X se caracterizan por la capacidad para proporcionar una radiografía convergente sustancialmente uniforme de una cintura controlable en el sitio objetivo, suficiente para convertir el profármaco en un fármaco activo, mientras que la dosis de fotones de rayos X en el sitio objetivo es mayor que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar el sistema como se define en cualquiera de los anteriores, en donde el profármaco se administra al sujeto en una dosis efectiva.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar el sistema como se define en cualquiera de los anteriores, en donde los medios emisores de rayos X están configurados para proporcionar exposición a rayos X a un volumen objetivo, que comprende los medios irradiantes de rayos X un haz de rayos X y al menos una lente de enfoque en donde la exposición se distribuye sobre un volumen del objetivo de una manera sustancialmente uniforme.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar el sistema como se define en cualquiera de los anteriores, en donde los medios emisores de rayos X comprenden: (a) un haz emisor de rayos X; y (b) al menos una lente de enfoque configurada para enfocar la radiación emitida por el haz, siendo la lente axialmente simétrica; la lente comprende elementos de lente de tipo Bragg dispuestos longitudinalmente para la difracción de rayos X del Bragg de la radiación; en donde una abertura de emisión de una forma variable del haz es extensible de manera que la lente proporciona un haz de rayos X convergente sustancialmente uniforme de un tamaño de cintura controlable comparable con las dimensiones del volumen objetivo.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar el sistema definido en cualquiera de los anteriores, útil para tratar una enfermedad, especialmente cáncer, tumor o enfermedad proliferativa seleccionada del grupo que comprende neoplasias benignas, premalignas o malignas, tumores del cerebro y del sistema nervioso central (SNC), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer epitelial de ovario, cáncer de páncreas, tumor pituitario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de intestino delgado, orina sarcoma, cáncer de vagina.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar un profármaco prediseñado para convertirse en un fármaco activo *in situ* tras la exposición a la radiación de rayos X, en donde la exposición a la radiación de rayos X se caracteriza por la capacidad de proporcionar una uniformidad sustancialmente de rayos X convergentes de una cintura controlable en el sitio objetivo, suficiente para convertir el profármaco en un fármaco activo, mientras que la dosis de fotones de rayos X en el sitio objetivo es más alta que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar un fármaco activo producido *in situ* a partir de un profármaco, el profármaco está prediseñado para convertirse en un fármaco activo en un sitio objetivo tras la exposición a la radiación de rayos X; la exposición a la radiación de rayos X se caracteriza por la capacidad de proporcionar una radiografía convergente de una cintura controlable, sustancialmente uniforme en el sitio objetivo, suficiente para convertir el profármaco en un fármaco activo, mientras que la dosis de fotones de rayos X en el sitio objetivo es mayor que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar una enzima o entidad química asociada con la conversión de un profármaco en un fármaco activo, en donde la enzima o entidad química está prediseñada para activarse *in situ* tras la exposición a la radiación de rayos X, en donde la exposición a la radiación de rayos X se caracteriza por la capacidad de proporcionar una radiografía convergente sustancialmente uniforme de una cintura controlable en el sitio objetivo, suficiente para convertir el profármaco en un fármaco activo, mientras que la dosis de fotones de rayos X en el sitio objetivo es mayor que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar un profármaco que comprende al menos un primer componente y al menos un segundo componente, en donde al menos uno de los componentes está prediseñado para que sea activable en una *in vivo* el sitio objetivo tras la exposición a una radiografía convergente de una cintura

controlable, sustancialmente uniforme en el sitio objetivo, suficiente para activar al menos el primer componente permitiendo de esta manera una interacción directa o indirecta con al menos el segundo componente potencialmente convertible en un fármaco activo, mientras que la dosis de fotones de rayos X en el sitio objetivo es más alta que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

Es otro objeto de la presente descripción proporcionar el profármaco como se define en cualquiera de los anteriores, en donde la interacción de al menos un primer componente y al menos un segundo componente proporciona el fármaco activo con una potencia, eficacia, afinidad, concentración local, funcionalidad o cualquiera de sus combinaciones, que se proporciona por la interacción in vivo de al menos un primer componente y al menos un segundo componente ausentes de la exposición a los rayos X convergentes.

Breve descripción de las Figuras

En la siguiente descripción detallada de las modalidades preferidas, se hace referencia a los dibujos acompañantes que forman parte de esta y en las que se muestra a modo de ilustración las modalidades específicas en las cuales la invención puede llevarse a la práctica. Para propósitos de claridad, el material técnico que se conoce en los campos técnicos relacionados con la invención no se ha descrito en detalle a fin de que la presente invención no se confunda innecesariamente.

La Figura 1 presenta una representación gráfica ilustrativa de un perfil de haz convergente.

La Figura 2 presenta una representación gráfica ilustrativa de la distribución del porcentaje de profundidad de dosis (PDD) de un perfil de haz convergente de un solo "disparo", y

La Figura 3 presenta una representación gráfica ilustrativa de la fracción de dosis relativa en función de la profundidad en los tejidos blandos, de una sola exposición de un haz convergente, en comparación con el haz del acelerador de partículas lineal (LINAC) y el haz de ortovoltaje.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

La siguiente descripción se proporciona, junto con todos los capítulos de la presente descripción, para permitir que cualquier persona experta en la técnica haga uso de la invención y exponga los mejores modos contemplados por el inventor de llevar a cabo esta invención.

Como se usa en la presente, el término "pluralidad" se refiere de manera no limitativa a cualquier número entero igual o mayor que 1.

El término "aproximadamente" se refiere en la presente descripción a un valor de $\pm 25\%$ de la medida definida.

El término "exactamente" se refiere en la presente descripción a un valor de $\pm 25\%$ de la medida definida.

El término "profármaco" se refiere de ahora en adelante a un medicamento que se administra inicialmente al cuerpo en una forma inactiva o menos que una forma completamente activa, y luego se convierte en su forma activa en un sitio objetivo específico al irradiarlo con radiación ionizante de alta energía. El término profármaco se refiere a un profármaco y/o fármaco que está encapsulado o unido de cualquier otra manera a un agente de administración o vehículo tal como una partícula o un liposoma, evitando que sea activo. La exposición del vehículo de administración, en un sitio predeterminado, a la irradiación por rayos X, es decir, a un haz de rayos X convergente, proporciona el fármaco activo de una manera específica y controlable, por ejemplo, mediante la desencapsulación del vehículo de administración, o por cualquier otro medio o mecanismo que permite la liberación del fármaco activo por la radiación ionizante de manera controlada.

Los ejemplos de vehículos de administración puede comprender: implantes, nanopartículas, por ejemplo, nanopartículas de oro para aumentar el efecto de contraste en el tratamiento de radioterapia (McMahon y otros, 2008, Phys. Med Biol. 53: 5635-5631 y Hainfeld y otros, 2004, Phys. Med Biol. 49:), liposomas tales como vehículos de encapsulación de liposomas electrostáticos (es decir Patente de Estados Unidos 6,559,129), restos lipofílicos, vehículo encapsulante, formulación liposomal pegilada, inmunoliposomas, vectores peptídicos, vectores virales o vehículos de administración, transportadores mediados por portadores, nanoportadores, nanoesferas, nanocápsulas, micelas, micelas poliméricas, vesículas, polímeros, conjugados de fármacos y cualquier otro vehículo de administración de fármaco convencional y cualquiera de sus combinaciones.

Está además dentro del alcance de la presente invención, en donde los materiales de alta densidad y número atómico (Z), que típicamente implican un gradiente de alto-Z (usualmente tantalio) a través de sucesivamente elementos de menor Z tal como estaño, acero y cobre, puede usarse como agentes de contraste, cuando el número atómico efectivo (Z) es diferente al del tejido circundante. El contraste producido por una diferencia en la composición química (número atómico) es sensible a la energía de los fotones y al espectro del haz de rayos X.

Se reconoce en la presente descripción que la mayoría de los materiales que producen un alto contraste con respecto al tejido blando difieren del tejido blando tanto en densidad física como en número atómico. Los materiales con alto contenido de Z (por ejemplo, partículas de oro) dispersan eficazmente protones y electrones. Cabe señalar

además que los nanomateriales con alto contenido de Z pueden suministrarse en un vehículo de administración tales como vectores virales o cualquier otra partícula o nanopartícula, antes, durante o después de administrar el profármaco a un sujeto, sujeto al protocolo de haz convergente de rayos X y/o protocolo de radioterapia. El método de terapia mencionado anteriormente puede usarse para aumentar la especificidad y la eficacia en el tratamiento quimioterapéutico del cáncer o enfermedades tumorales, así como también otras dolencias.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el vehículo de administración comprende cualquier material biocompatible usado convencionalmente, por ejemplo, un material sintético o natural diseñado para funcionar en contacto íntimo con tejido vivo. En ciertas modalidades, los materiales biocompatibles están destinados a interactuar con sistemas biológicos.

El término "sitio objetivo" se refiere de ahora en adelante a un sitio de tratamiento o volumen de tratamiento de una región de interés en el cuerpo, que incluye regiones, sitios o volúmenes (es decir, células, tejidos u órganos) cerca de dicha región de interés.

El término "radiación de rayos X" se refiere de ahora en adelante a una forma de radiación electromagnética que tiene un intervalo de energía de fotones de aproximadamente 100 eV a aproximadamente 500 keV. Más específicamente, el término se refiere a la radiación de rayos X de ortovoltaje (rayos X profundos) que es producida por generadores de rayos X que operan a tensiones en el intervalo de 200-500 kV y, por lo tanto, tienen una energía de hasta 500 keV.

El término "haz de rayos X convergente" o "rayos X convergentes" se refiere de ahora en adelante a un haz cuyos rayos parten de ubicaciones de dispersión separadas y convergen a una ubicación, sitio o volumen común - la ubicación focal - a la distancia focal. Puede ser un punto - punto focal o un área de sección transversal pequeña en el plano focal o un volumen objetivo o un sitio objetivo en el cuerpo. Así, la densidad del área de la sección transversal del flujo de radiación promedio aumenta a lo largo del eje longitudinal hasta alcanzar un máximo relacionado con la ubicación focal o el sitio objetivo o el volumen objetivo. Más allá de la distancia focal, los rayos divergen. Está dentro del alcance, en donde la invención puede abarcar cualquier mecanismo o técnica o método de rayos X convergente disponible o publicado, por ejemplo, Vo, Nghia T. y otros, Applied Physics Letters Nov 2012 (Volumen: 101, Edición: 22), el documento US8416921, el documento US8406374, el documento WO2012023141A1 incorporado en la presente descripción como referencia.

El término "cintura" en lo sucesivo se refiere a un contorno en una sección transversal del haz de rayos X en donde la intensidad del haz dentro del contorno mencionado anteriormente no cae más abajo que el 50 % de la intensidad máxima.

El término "exposición uniforme" de ahora en adelante se refiere a la distribución transversal de la exposición del haz de rayos X dentro de la cintura que no cae más abajo que el 50 % de la exposición máxima.

El término "radioterapia" se refiere de ahora en adelante al uso médico de radiación ionizante, generalmente como parte del tratamiento del cáncer, para controlar o destruir células malignas. También se puede usar como parte de la terapia adyuvante para prevenir la recurrencia del tumor después de la cirugía para eliminar un tumor maligno primario. La radioterapia puede ser sinérgica con la quimioterapia y puede usarse antes, durante y después de la quimioterapia en cánceres susceptibles. De acuerdo con una modalidad, la radioterapia se refiere a un modo de tratamiento en donde la dosis terapéutica, que totaliza entre 20 y 80 Gy, se puede administrar en más de una fracción, normalmente en varias fracciones, con una duración de reposo de entre varias horas y varios días entre fracciones, por ejemplo en más de 10 fracciones.

El término "radiocirugía" se refiere de ahora en adelante a un modo de tratamiento, en donde se suministra una dosis terapéutica de radiación a una región de tratamiento. La dosis terapéutica, que totaliza entre 20 y 80 Gy, puede administrarse en una fracción, o en un pequeño número de fracciones, con una duración de reposo de pocas horas, por ejemplo en menos de 10 fracciones administradas dentro de un corto período de tiempo, para ejemplo intervalo de 6 horas entre fracciones.

El término "barrera hematoencefálica (BBB)" se refiere de ahora en adelante a una separación de la sangre circulante del fluido extracelular del cerebro en el sistema nervioso central. Ocurre a lo largo de todos los capilares y consiste en uniones estrechas alrededor de los capilares que no existen en la circulación normal. Las células endoteliales restringen la difusión de objetos microscópicos y moléculas grandes o hidrofílicas en el líquido cefalorraquídeo, al tiempo que permiten la difusión de pequeñas moléculas hidrofóbicas. Las células de la barrera transportan activamente productos metabólicos tales como la glucosa a través de la barrera con proteínas específicas. Está dentro del alcance de la presente invención, en donde el sistema y método de la presente invención están diseñados para abarcar medios y métodos para potenciar y mejorar la administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica (BBB) antes, después, durante o sus combinaciones, administrar el profármaco o la activación del profármaco. Ejemplos de mecanismos usados para mejorar la administración de fármacos a través de la BBB incluye radioterapia o exposición a radiación ionizante, administrar inhibidores de los transportadores de la BBB, interrumpir la BBB, proporcionar al profármaco sustratos para los transportadores de

entrada que median el transporte de sustrato endógeno desde la circulación al parénquima o sistema nervioso central (SNC), y cualquiera de sus combinaciones o cualquier otro mecanismo o medio conocido convencionalmente para mejorar la permeabilidad de la BBB.

La presente invención proporciona un método para activar un profármaco *in vivo* que comprende las etapas de: (a) administrar un profármaco a un sujeto; (b) localizar un sitio objetivo que ha sido dosificado al menos parcialmente con el profármaco a una concentración predeterminada; y (c) exponer el sitio objetivo a la radiación de rayos X; en donde la etapa de exponer el sitio objetivo a la radiación de rayos X se caracteriza por proporcionar una radiografía convergente de una cintura controlable, sustancialmente uniforme en el sitio objetivo, suficiente para convertir el profármaco en un fármaco activo, mientras que la dosis de fotones de rayos-X en el sitio objetivo es más alta que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

En otra modalidad de la invención, el método definido anteriormente comprende etapas adicionales de exponer el sitio objetivo a rayos X caracterizados por una energía de fotones de hasta 500 keV, más particularmente hasta 250 keV.

Por tanto, un aspecto principal de la invención es proporcionar medios y métodos para activar un profármaco en un fármaco activo de una manera específica y selectiva en el sitio objetivo. La activación del profármaco se realiza en la presente descripción inesperadamente mediante el uso de un mecanismo o aparato de rayos X convergente que permite una eficacia mejorada de la terapia con el fármaco y una mayor especificidad para el tejido objetivo deseado, al tiempo que tiene efectos secundarios y publicitarios reducidos en los tejidos o células sanos cercanos o de otro tipo. Una ventaja de utilizar el método y el sistema descritos en el interior es una administración mejorada del fármaco al sitio objetivo. En otras palabras, activando el profármaco de manera controlada, es decir, en el sitio objetivo, con efectos mínimos en tejidos o células sanas, una cantidad incrementada del fármaco puede alcanzar el sitio objetivo deseado y así se obtiene una eficacia mejorada del fármaco. En la presente descripción se reconoce además que al mejorar la especificidad del fármaco para el sitio objetivo, la concentración del fármaco en el sitio objetivo aumenta, el fármaco provoca menos efectos adversos y, por lo tanto, se pueden administrar concentraciones más altas del fármaco, lo que conduce a una mayor eficacia.

Un ejemplo de una aplicación del sistema y método descritos es para el tratamiento de enfermedades tumorales o cancerosas. El tratamiento común de las enfermedades cancerosas es la administración de agentes quimioterapéuticos. Mediante el uso de la presente invención, se logra una ventaja significativa de los tratamientos de quimioterapia existentes, con menos efectos secundarios del agente anticanceroso para el paciente y una eficacia mejorada del arrastre administrado.

Además, está dentro del alcance que el profármaco se pueda administrar a un sujeto mediante diferentes métodos. Son adecuados los métodos de administración sistémicos y no sistémicos. Dichos métodos incluyen una inyección (intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intravenosa, intratumoral u otra inyección específica del sitio, intratecal, inhaladores, administración oral y métodos tópicos o liberando el fármaco de los implantes).

En una específica modalidad de la invención, las moléculas bioquímicas tales como oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido (por ejemplo, terapias de ODN antisentido) o proteínas, por ejemplo, que corresponden a oncogenes, pueden usarse como profármacos o usarse además para mejorar la sensibilidad de las células tumorales (radiosensibilizador) a la radioterapia, o mejorar la especificidad del fármaco, mejorando de esta manera la eficacia. Sin desear estar ligado de esta manera, se teoriza que tales moléculas pueden hacer que las células tumorales sean más susceptibles a procesos de lisis o apoptosis y así aumentar la eficacia del tratamiento. Dichas moléculas bioquímicas o profármacos se administrarán preferiblemente en una forma encapsulada, es decir, en forma encapsulada de liposomas, antes, simultáneamente o poco después de la radioterapia ionizante.

De acuerdo con un aspecto principal de la invención, la activación de un profármaco en un sitio objetivo específico se logra inesperadamente mediante el uso de un haz de rayos X convergente. Por lo tanto, la presente invención puede permitir el uso de dosis más bajas de radiación en el volumen o sitio objetivo que las terapias anteriores, lo que demuestra una mayor eficacia del fármaco con efectos adversos reducidos asociados con el protocolo de irradiación en tejidos o células sanas expuestas a la radiación de rayos X.

La presente invención abarca cualquier tecnología de rayos X convergente, con referencia a los siguientes ejemplos. Ahora se hace referencia a la Figura 1, que presenta una representación gráfica ilustrativa de un perfil de haz convergente como una modalidad de la presente invención. En esta modalidad, la convergencia del haz de rayos X se realiza mediante un conjunto de lentes reflectantes. Esta figura muestra la distribución de la dosis a través del cuerpo después de la exposición a una dosis de rayos X de "disparo" único convergente, que tiene una energía fotónica de 60 keV. Más específicamente, la representación gráfica describe una vista en sección transversal de la distribución de la dosis a lo largo del eje de profundidad dentro del cuerpo, debajo de la superficie de la piel (definida por el eje de profundidad en la Figura 1) y a lo largo de la zona de exposición de la superficie de la piel (definida por x [cm] eje en la Figura 1). Como puede verse, el perfil del haz convergente se caracteriza por una simetría axial con una velocidad de dosis máxima absorbida (Gy/min) a una profundidad que varía entre aproximadamente 6 cm a aproximadamente 8 cm, es decir, en el sitio focal o volumen dentro del cuerpo.

Ahora se hace referencia a la Figura 2, que presenta una representación gráfica ilustrativa del perfil de distribución de profundidad de dosis porcentual (PDD) de una sola exposición de un haz convergente (es decir, aplicando un único "disparo" de un haz convergente) como una modalidad de la presente invención.

Se reconoce en la presente descripción que el término "dosis de profundidad porcentual" o "PDD" se refiere de ahora en adelante a la dosis absorbida depositada por un haz de radiación en un medio a medida que varía con la profundidad a lo largo del eje del haz. Los valores de dosis se dividen por la dosis máxima (por ejemplo, denominada como *d_{max}*), lo que arroja un gráfico en términos de porcentaje o fracción de la dosis máxima.

En esta modalidad, se describe la distribución de dosis normalizada (definida por porcentaje con relación a la dosis máxima) a lo largo del eje de profundidad debajo de la superficie de la piel. Los resultados que se muestran en esta figura muestran claramente que mediante la exposición del cuerpo a un haz convergente de rayos X de un solo disparo, se logra una dosis máxima específicamente en el sitio focal o volumen de tratamiento (VOT) (aproximadamente de 6 a 8 cm de profundidad debajo de la superficie de la piel), con dosis de radiación sustancialmente y significativamente reducidas en tejidos o células que preceden o siguen al tejido focal u objetivo, no en los tejidos que rodean el sitio o volumen focal. Por tanto, se demuestra en la presente descripción que mediante el uso del método y el sistema de la presente invención, se logra la máxima eficacia de activación del profármaco en el sitio objetivo, con efectos adversos sustancialmente reducidos, tales como daño por radiación a los tejidos que rodean sanos.

Ahora se hace referencia a la Figura 3 que presenta una representación gráfica ilustrativa de la fracción de dosis relativa en función de la profundidad en los tejidos blandos, de un haz convergente, en comparación con otros tipos de haces. Esta modalidad muestra una comparación de la curva de profundidad de dosis porcentual (PDD) de un haz de 60 keV convergente con relación al haz de 60 keV de ortovoltaje y el haz de 6 MV del acelerador de partículas lineal (LINAC). Para el haz convergente, los parámetros aplicados en el experimento ejemplificado en la representación gráfica de la Figura 3 son los siguientes: potencia del tubo de aproximadamente 100 W, medio ángulo de aproximadamente 15 grados, profundidad focal de aproximadamente 8 cm y diámetro de extensión focal de aproximadamente 5 mm.

Como puede verse, el uso de un haz convergente produce una selección de dosis máxima específicamente en el sitio focal u objetivo (es decir, aproximadamente 8 cm de profundidad). Por el contrario, la exposición única de otros tipos de haces demuestra una dosis absorbida significativamente reducida en el sitio focal y dosis absorbidas elevadas en tejidos sanos, no focales cerca de la fuente del haz, es decir, en la superficie de la piel o en tejidos no objetivo cerca de la superficie de la piel (hasta 2 cm de profundidad).

En resumen, los resultados anteriores muestran que mediante la exposición a un haz de rayos X convergente de un solo disparo, opuesto a otros tipos de haz, se logra una dosis máxima absorbida en el sitio de tratamiento focal u objetivo ubicado dentro del cuerpo. La alta dosis de radiación, enfocada específicamente en el sitio de tratamiento, se usa inesperadamente en la presente descripción para activar un profármaco de una manera controlable y efectiva, con efectos adversos significativamente reducidos en las regiones que rodean el tejido o la región de interés. De esta manera, se logra una mayor eficacia del fármaco administrado, por ejemplo, fármaco quimioterapéutico, con menos efectos secundarios. Por tanto, se demuestra en la presente descripción que la presente invención proporciona medios y métodos para activar un profármaco *in vivo* exponiendo el sitio objetivo a la radiación de rayos X y más específicamente, proporcionando un haz de rayos X convergente sustancialmente uniforme en dicho sitio objetivo, suficiente para convertir dicho profármaco en un fármaco activo, mientras que la dosis de rayos X en el sitio objetivo es más alta que la dosis de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

REIVINDICACIONES

1. Un profármaco, encapsulado en una configuración inactiva, para su uso en un método para el tratamiento del cáncer caracterizado porque el método comprende las etapas de:
 - a) administrar el profármaco encapsulado a un paciente;
 - b) someter un sitio objetivo del paciente dosificado con el profármaco encapsulado a la radiación de rayos X con una energía fotónica de hasta 250 keV, que proporciona un haz convergente con una densidad de área de sección transversal de flujo de radiación promedio aumentada a lo largo del eje longitudinal hasta alcanzar un máximo de dicho sitio objetivo, dicho haz de rayos X convergente es de una cintura controlable, sustancialmente uniforme en dicho sitio objetivo, con una velocidad de dosis máxima absorbida en dicho sitio objetivo, en donde dicha exposición a la radiación de rayos X es suficiente para la desencapsulación de dicho profármaco encapsulado, que proporciona de esta manera el fármaco activo, mientras que dicha dosis de fotones de rayos X en dicho sitio objetivo es mayor que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.
2. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha radiación diverge con dosis de radiación reducida en tejidos o células que preceden o siguen o rodean dicho sitio objetivo.
3. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha exposición a dicha radiación de rayos X de hasta 60 keV proporciona uno de los siguientes:
 - a. una velocidad de dosis máxima absorbida a una profundidad de aproximadamente 6 cm a aproximadamente 8 cm debajo de la superficie de la piel de dicho paciente; o
 - b. una velocidad de dosis máxima absorbida a una profundidad focal de aproximadamente 8 cm y un diámetro de dispersión focal de aproximadamente 5 mm.
4. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los siguientes es válido:
 - a. dicho profármaco está encapsulado por un agente de administración o vehículo; o
 - b. dicho profármaco encapsulado está unido a nanopartículas de oro
5. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho agente de administración o vehículo comprende nanopartículas de oro.
6. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los siguientes es válido:
 - a. dicha exposición convierte una cantidad predeterminada de dicho profármaco en un fármaco activo;
 - b. dicha exposición comprende un modo de destrucción de células y un modo de activación de profármacos, dichos modos se proporcionan de forma simultánea, intercambiable o secuencial;
 - c. dicha radiación de rayos X está en el intervalo de dosis entre aproximadamente 20 Gy a aproximadamente 80 Gy;
 - d. dicha radiación de rayos X está en el intervalo de dosis entre aproximadamente 20 Gy a aproximadamente 80 Gy, proporcionada en fracciones de 1,8 a 4 Gy;
 - e. dicho sitio objetivo está expuesto a un protocolo de radioterapia o a un protocolo de radiocirugía o a una de sus combinaciones;
 - f. dicho sitio objetivo se expone a radiación de rayos X después o durante o una de sus combinaciones, dicho sitio objetivo se dosifica con dicho profármaco; o
 - g. dicho profármaco está diseñado para activarse después de una reacción enzimática o química.
7. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 4, en donde al menos uno de los siguientes es válido:
 - a. dicho profármaco se selecciona del grupo que consiste en oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, moléculas químicas, derivados químicos, moléculas biológicas o derivados de los mismos, precursores, análogos, anticuerpos, genes, enzimas, aminoácidos, proteínas, metabolitos, enantiómeros, glicoproteínas, lipoproteínas, vectores virales y cualquiera de sus combinaciones;
 - b. dicho profármaco se selecciona del grupo de tipos en base al sitio de bioactivación, que consiste de un sitio intracelular, un sitio extracelular o una de sus combinaciones;
 - c. dicho profármaco se selecciona del grupo de tipos en base a la ubicación del tejido de la bioactivación, que consiste de tejidos o células con objetivo terapéuticos, tejidos metabólicos tales como hígado, células mucosas gastrointestinales (GI), pulmones, fluidos GI, circulación sistémica, compartimientos de fluido extracelular, fluidos digestivos, sangre y cualquiera de sus combinaciones;
 - d. dicho profármaco se selecciona del grupo que consiste en nanopartículas, nanopartículas de oro, nanomateriales de alto contenido en Z, liposomas, formulación liposomal pegilada, inmunoliposomas, vectores peptídicos, vectores virales, transportadores mediados por portadores, nanoportadores, nanoesferas, nanocápsulas, micelas, micelas poliméricas, vesículas, polímeros, conjugados de fármacos y cualquiera de sus combinaciones;

- e. dicho fármaco o profármaco se encapsula en una configuración inactiva, en donde además dicho fármaco o profármaco se activa mediante desencapsulación; o
- f. dicho profármaco se proporciona con al menos uno de: poli (butil) cianoacrilato (PBCA), Tween-80, apolipoproteína E, lipoproteína y cualquiera de sus combinaciones.

8. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno de los siguientes es válido:

- a. dicho profármaco está activado, dicho fármaco activo se dirige a un tejido o célula o receptor objetivo;
- b. la administración del fármaco a través de la barrera hematoencefálica (BBB) se mejora antes, después, durante o mediante sus combinaciones, dicho profármaco se administra o se activa;
- c. la administración del fármaco a través de la BBB se mejora por al menos un mecanismo seleccionado del grupo que consiste en: radioterapia o irradiación de rayos X, administrar inhibidores de los transportadores de la BBB, interrumpir la BBB, proporcionar dicho profármaco con sustratos para los transportadores de entrada que median el transporte de sustrato endógeno de la circulación al parénquima o al sistema nervioso central (SNC), y cualquiera de sus combinaciones;
- d. dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en neoplasias benignas, premalignas o malignas, tumores del cerebro y del sistema nervioso central (SNC), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de hígado, cáncer epitelial de ovario, cáncer de páncreas, tumor pituitario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de intestino delgado, sarcoma de orina, cáncer de vagina.

9. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho profármaco se puede administrar por vía parenteral, intramuscular, intradérmica, tópica, oral, intravenosa, por inyección, por infusión, por un implante o por cualquiera de sus combinaciones.

10. Un sistema para desencapsular un profármaco inactivo *in vivo* que comprende:

- a. El profármaco encapsulado de acuerdo con la reivindicación 1, para ser administrado a un sujeto a una concentración predeterminada; y
- b. medios emisores de rayos X para emitir un haz de energía fotónica de hasta 250 keV a un sitio objetivo dentro de un sujeto al que se le ha dosificado dicho profármaco encapsulado a una concentración predeterminada; en donde dichos medios emisores de rayos X están adaptados para proporcionar, mediante la exposición de dicho sitio objetivo a dicha radiación de rayos X de hasta 250 keV, un haz convergente con una densidad de área de sección transversal de flujo de radiación promedio aumentada a lo largo del eje longitudinal hasta alcanzar un máximo en dicho sitio objetivo, dicho haz de rayos X convergente es de una cintura controlable, sustancialmente uniforme en dicho sitio objetivo, con una velocidad de dosis máxima absorbida en dicho sitio objetivo, suficiente para la desencapsulación de dicho profármaco encapsulado, que proporciona de esta manera el fármaco activo, mientras que dicha dosis de fotones de rayos X en dicho sitio objetivo es más alta que la dosis de fotones de rayos X en un sitio no objetivo adyacente.

11. El sistema de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dichos medios emisores de rayos X comprenden:

- a. un haz emisor de rayos X; y
- b. al menos una lente de enfoque configurada para enfocar la radiación emitida por dicho haz, dicha lente es axialmente simétrica; dicha lente que comprende elementos de lente de tipo Bragg dispuestos longitudinalmente para la difracción de rayos X de Bragg de dicha radiación; en donde una abertura de emisión de forma variable de dicho haz es extensible de manera que dicha lente proporciona un haz de rayos X convergente sustancialmente uniforme de un tamaño de cintura controlable comparable con las dimensiones de dicho volumen objetivo.

12. Una composición para usar en un método de tratamiento del cáncer, dicha composición que comprende al menos un primer profármaco y al menos un segundo profármaco, en donde al menos uno de dichos profármacos es un profármaco encapsulado adaptado para el uso en el método de la reivindicación 1, en donde dicha composición de al menos un primer profármaco y al menos un segundo profármaco, tras la administración a un sujeto, proporciona un efecto terapéutico mayor que el aditivo que si se administrase al menos uno de dichos profármacos ausente de dicha exposición a dichos rayos X convergentes.

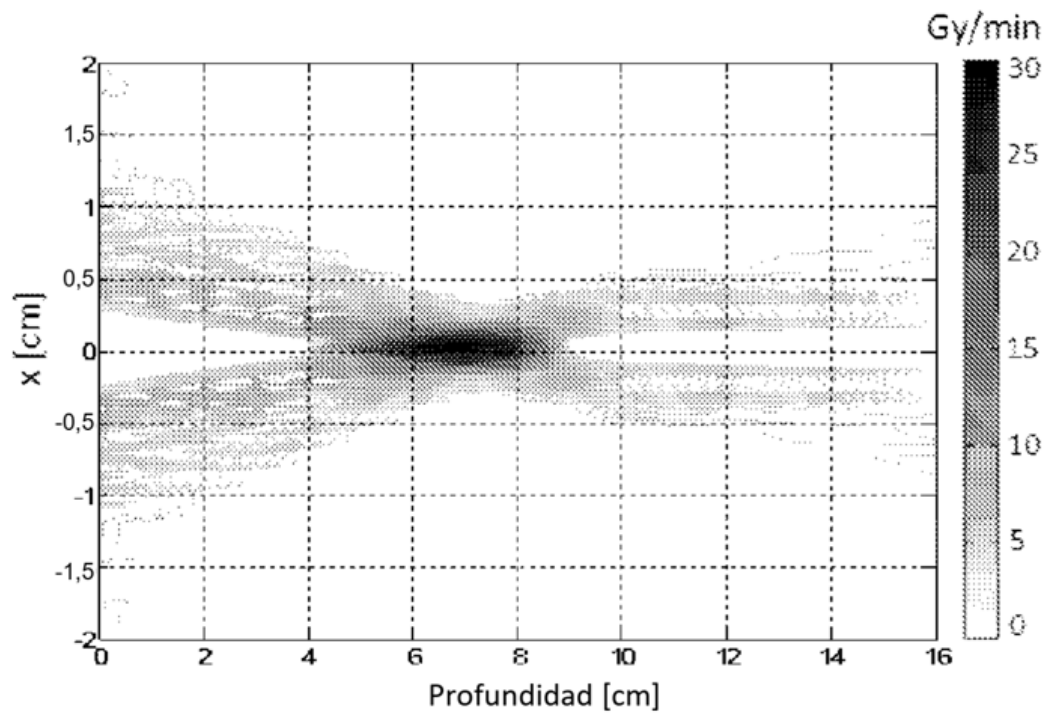


Figura 1

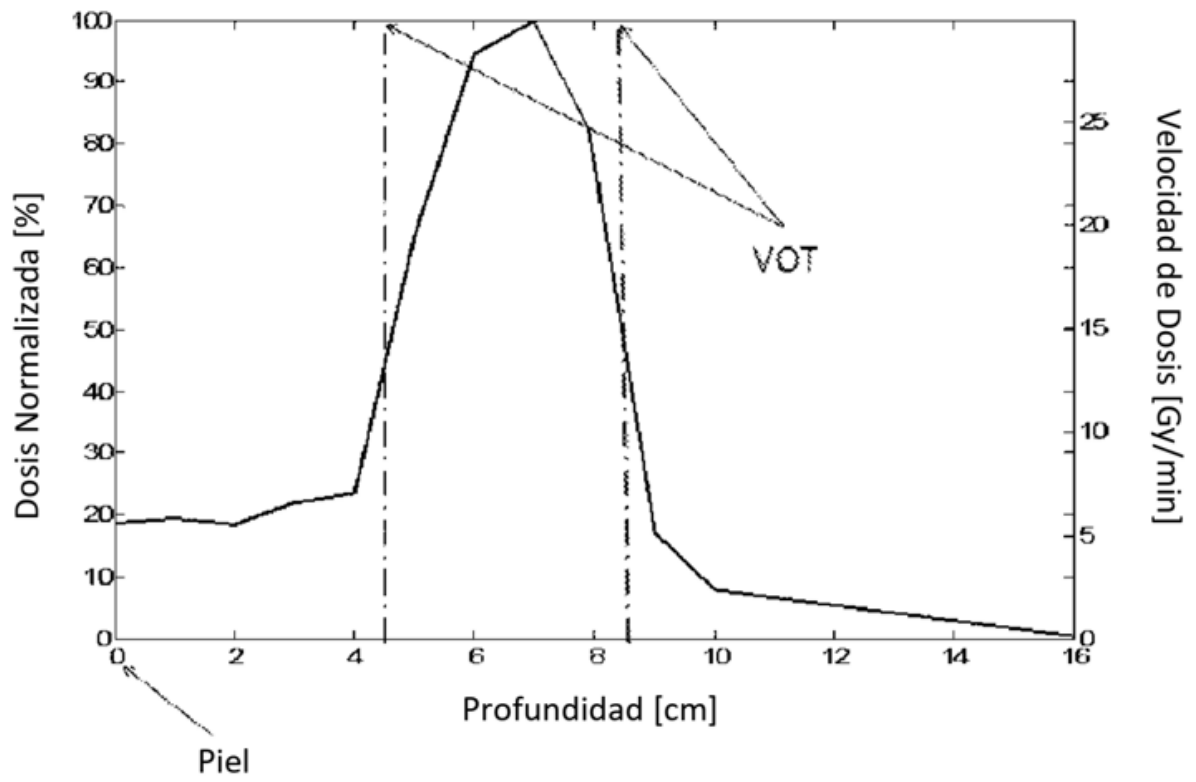


Figura 2

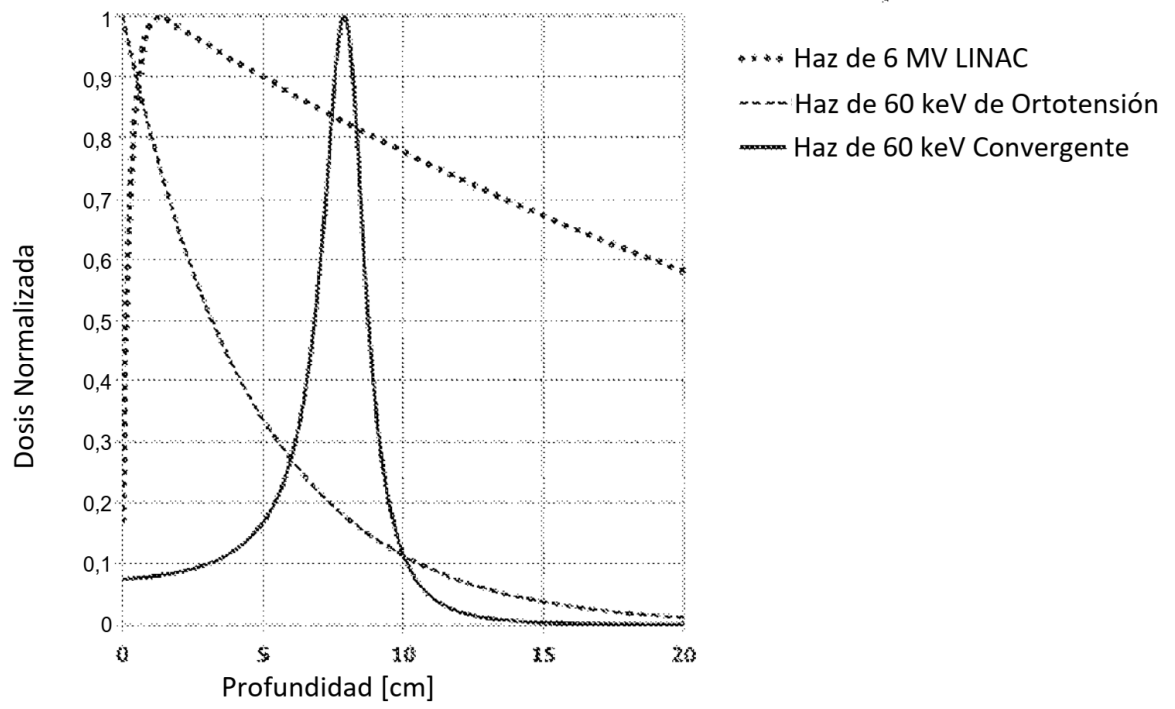


Figura 3