



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102000900846890
Data Deposito	18/05/2000
Data Pubblicazione	18/11/2001

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

USO DI MICROPARTICELLE DI ALBUMINA INCORPORANTI PACLITAXEL PER LA PREPARAZIONE DI UN FARMACO PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI SOLIDI



Descrizione di un brevetto d'invenzione a  
nome: ACS DOBFAR S.P.A. - con sede a Tribiano (MI)

\* \* \* \* \*

A26924  
LF/gf

L'invenzione ha per oggetto un metodo per il  
5 trattamento di tumori sensibili al Paclitaxel, e  
più in particolare concerne un metodo secondo il  
quale è possibile effettuare poche infusioni,  
ciascuna di breve durata e distanziate di alcune  
settimane l'una dell'altra, in modo da ottenere una  
10 significativa remissione o guarigione del tumore,  
con bassissimi effetti tossici collaterali.

Il Paclitaxel è una sostanza ben nota  
letteratura, avente importante attività clinica  
un gran numero di tumori, quali quello dell'ovaia,  
15 del polmone, della testa e collo, della vescica e  
della mammella.

Il Paclitaxel è insolubile in acqua. Allo  
scopo di renderlo solubile ed atto alla  
somministrazione intravenosa, esso è stato  
20 miscelato con un tensioattivo (quale l'olio di  
ricino poliossietilato, noto col nome registrato  
"Cremophor EL") e con circa il 50% di alcol anidro  
USP, quali veicoli per il Paclitaxel: tale miscela  
è stata brevettata dalla Bristol Myers Squibb ed è  
25 nota col nome registrato Taxol al quale si farà qui

in 18 MAG. 2000  
SU, ANC



di seguito riferimento, per semplicità. La presenza del tensioattivo e dell'alcol anidro comportano dei gravi inconvenienti, quale una forte ipersensibilità, oltre ad altri effetti collaterali.

In ogni caso il Taxol viene e può essere somministrato solo mediante iniezione endovenosa, con tempi di somministrazione molto lunghi per cercare di minimizzare gli effetti tossici del prodotto.

Per superare gli inconvenienti sopra menzionati, la stessa Bristol Myers Squibb ha brevettato (domande di brevetto europee EP-A-0584001, EP-A-0783885, EP-A-0783886 e brevetti statunitensi US 5641803 ed US 5670537 delle composizioni uguali a quelle del Taxol, ma contenenti od abbinate all'uso di medicamenti atti ad impedire gravi reazioni anafilattiche.

A seconda dei vari brevetti, ai pazienti sottoposti a terapia venivano somministrati per via endovenosa dai 135 ai 175 mg di Taxol per ogni m<sup>2</sup> della superficie corporea, ogni somministrazione avendo luogo in un tempo di circa 3 ore: in ogni caso è essenziale ricorrere alle pre-medicazioni sopra menzionate.

Nei brevetti US 5439686, US 5498421 ed US



5560933 sono descritte delle microparticelle di albumina incorporante il Paclitaxel: tali particelle sono state identificate col nome Capxol marchio registrato dalla ditta americana Vivo RX Pharmaceuticals, Inc; il nome Capxol verrà qui di seguito, per semplicità, utilizzato quando si farà riferimento alle microparticelle sopra menzionate.

Il Capxol è una formulazione di Paclitaxel stabilizzata con albumina umana USP, che può essere 10 dispersa in soluzione fisiologica direttamente iniettabile.

Essendo privo di emulsionanti tossici, il Capxol è somministrabile con dosi più alte di Paclitaxel rispetto a quanto avviene con il Taxol.

15 Si è sorprendentemente trovato che se il Capxol in soluzione fisiologica viene iniettato direttamente nelle arterie che alimentano il territorio interessato da un tumore sensibile al Paclitaxel, con somministrazioni effettuate in 20 tempi molto brevi e ripetute poche volte intervallate da 3-4 settimane, si ha un risultato terapeutico favorevole, ossia una percentuale di risposta alla cura, che è superiore al 71% (rispetto al 40% che si ha con il trattamento 25 tradizionale col Paclitaxel, ad esempio nel



trattamento del cancro della testa e del collo).

Più in particolare, la presente invenzione riguarda un metodo per il trattamento di un paziente affetto da un tumore sensibile al 5 Paclitaxel, secondo il quale metodo si inietta nell'arteria afferente al territorio interessato dal tumore una soluzione fisiologica contenente tra i 190 e i 500 mg di Capxol in un tempo di circa 10 25'-60'. Successivamente si ripetono da 2 fino a 5 analoghe iniezioni intra-arteriose a distanza di 3- 5 settimane una dall'altra.

Tumori che si sono dimostrati responsivi al trattamento descritto sono i carcinomi squamocellulari, tra cui alcuni tumori del polmone, 15 della testa e collo, dell'utero e del canale anale.

Preferibilmente, la dispersione delle microparticelle nella soluzione fisiologica utilizzata per la terapia intra-arteriosa dei tumori contiene dai 200 ai 300 mg di Capxol per m<sup>2</sup> 20 della superficie corporea del paziente, e la somministrazione di ogni singola dose della dispersione viene effettuata in circa 30 minuti.

Rispetto agli insegnamenti dei brevetti precedenti sopra citati, si può notare che, secondo 25 la presente invenzione, ai pazienti vengono



somministrate dosi di Paclitaxel alquanto più alte e con tempi di infusione molto più brevi di quanto non sia possibile secondo la somministrazione endovenosa, con risultati favorevoli (percentuale 5 di risposta) estremamente elevata e sorprendente, osservandosi in ogni caso una bassissima tossicità.

Al fine di rendere più chiara la comprensione delle caratteristiche della presente invenzione, saranno ora descritti alcuni esempi riferentisi al 10 trattamento di tumori di tipo e sede diversi.

#### ESEMPIO 1

Una donna (PR), di anni 57, affetta da recidiva pelvica di carcinoma del canale anale, già precedentemente trattata con chemioterapia, 15 radioterapia e chirurgia e giudicata inoperabile, viene trattata con quattro distinte e successive iniezioni intra-arteriose (alla distanza di 4 settimane una dall'altra) nelle arterie iliache interne, di Capxol (Paclitaxel in microparticelle 20 di albumina) alle dosi di 220-230-250 e rispettivamente di 275 mg per  $m^2$  di superficie corporea.

Le dispersioni iniettate hanno una concentrazione di 6 mg di Capxol per ml della loro 25 soluzione.



Mediante tomografia computerizzata è stata seguita la riduzione del tumore. Avendo osservato una importante riduzione del tumore e presumendo di avere ottenuto una regressione pressoché completa  
5 della massa, è stato effettuato un intervento chirurgico che ha dimostrato l'assenza istologica di tumore.

#### ESEMPIO 2

Ad una paziente donna (ZN), di anni 64,  
10 affetta da voluminosa neoplasia dell'emilingua sinistra, non sottoposta in precedenza a nessun tipo di trattamento, viene somministrato il Capxol in 4 cicli successivi, alla dose di 210-230-200 e rispettivamente ancora di 200 mg/m<sup>2</sup>, alla 15 concentrazione di 4 mg/ml nell'arteria linguale sinistra.

La risposta al trattamento è stata seguita mediante l'esame clinico e la risonanza magnetica a motivo della presenza di protesi dentarie fisse.

20 Osservata un'importante regressione del tumore, valutabile nel 90% dopo 1 mese dalla fine del trattamento, è stato proposto l'intervento chirurgico che ha dimostrato l'assenza istologica di tumore.

#### ESEMPIO 3



Ad un paziente uomo (BP), di anni 61, affetto da carcinoma dell'ipofaringe a destra, con metastasi ad un linfonodo laterocervicale destro non sottoposto ad alcun trattamento precedente,  
5 viene somministrato il Capxol nell'arteria carotide esterna per 3 cicli, distanziati l'uno dall'altro da 4 settimane, alla dose di  $240 \text{ mg/m}^2$  ed alla concentrazione di 3 mg/ml. Osservata la risposta terapeutica mediante la tomografia computerizzata e  
10 l'indagine clinica, sono state effettuate biopsie multiple in profondità nell'ipofaringe, nella sede prima occupata dal tumore, che hanno dimostrato l'assenza istologica di neoplasia.

Anche la metastasi linfonodale è diminuita di  
15 oltre l'80% nelle dimensioni ed è stata asportata con l'intervento chirurgico, con presenza di tumore a questo livello.

#### ESEMPIO 4

Ad una paziente donna (EP), di anni 37, affetta da recidiva di carcinoma dell'utero, in precedenza curata con chirurgia, è stato somministrato Capxol nelle arterie iliache interne per 4 cicli intervallati l'uno dall'altro da 4 settimane, alla dose di  $250 \text{ mg/m}^2$  per ciclo, alla  
25 concentrazione di 7 mg/ml.



Osservata la risposta terapeutica mediante la visita ginecologica e la tomografia computerizzata è stato proposto un nuovo intervento chirurgico che ha dimostrato l'assenza istologica di tumore.

5 ESEMPIO 5

Ad un paziente uomo (GC), di anni 59, affetto da recidiva di carcinoma del canale anale, trattato in precedenza con radio-chemioterapia, è stato somministrato Capxol nelle arterie iliache interne 10 alla dose di 200-240 e rispettivamente 260 mg/m<sup>2</sup>, alla concentrazione di 7,5 mg/ml.

Osservata la risposta con l'esame clinico e la ecoendosonografia transrettale è stato proposto 15 l'intervento chirurgico che ha dimostrato l'assenza istologica di tumore.



## RIVENDICAZIONI.

1. Metodo per il trattamento di pazienti affetti da un tumore sensibile al Paclitaxel, secondo il quale si inietta nella arteria afferente alla regione od organo interessato da un tumore una dispersione in soluzione fisiologica contenente tra 190 e 500 mg di Capxol, l'iniezione avendo luogo in un tempo compreso tra 25 e 60 minuti e successivamente ripetendo da 2 fino a 5 analoghe 10 iniezioni intra-arteriose, a distanza di 3-5 settimane tra una infusione e quella successiva.

2. Metodo per il trattamento di un paziente affetto da un carcinoma squamocellulare, secondo il quale si inietta direttamente nell'arteria afferente alla regione od organo interessato da questa neoplasia una dispersione in soluzione fisiologica avente tra i 190 e i 500 mg di Capxol, l'iniezione avvenendo in un tempo compreso tra i 25 e i 60 minuti, analoghe iniezioni intra-arteriose 20 essendo ripetute da 2 fino a 5 volte a distanza di 3-5 settimane tra una iniezione e quella successiva.

3. Metodo secondo le rivendicazioni 1 e 2, in cui la concentrazione del Capxol nella sua dispersione iniettata al paziente è tra 200 e 300

mg per m<sup>2</sup> della superficie corporea del paziente stesso.



4. Metodo secondo le rivendicazioni da 1 a 3,  
in cui il tempo di somministrazione intra-arteriosa  
5 della dispersione del Capxol è di circa 30 minuti.

DR. ING. LUIGI FRIGNOLI  
N. 106 ALBO MANDATARI ABILITATI

*Luigi Frignoli*

