



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 318**

51 Int. Cl.:
A61M 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03728237 .3**

96 Fecha de presentación : **19.03.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1485160**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2004**

54 Título: **Tratamiento intraductal de lesiones mamarias que implica agentes terapéuticos o de diagnóstico.**

30 Prioridad: **19.03.2002 US 365168 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **CYTYC CORPORATION**
250 Campus Drive
Marlborough, Massachusetts 01752, US

72 Inventor/es: **Hung, David**

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

ES 2 309 318 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

Tratamiento intraductal de lesiones mamarias que implica agentes terapéuticos o de diagnóstico.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un aparato para el tratamiento de lesiones de mama y, en particular, para mejorar la formación de imágenes de tumores de mama. En el documento WO-A-01/85219 se describe un dispositivo de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

10 **Antecedentes de la invención**

El cáncer de mama es una causa importante de muerte en mujeres. Se estima que en los Estados Unidos, hasta el 10% de las mujeres presentan riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida. Se han desarrollado métodos de detección precoz tales como exámenes físicos, autoexámenes regulares, mamografías o biopsias tisulares, sin embargo, las características intrínsecas de estos métodos limitan su utilidad. Los exámenes físicos y autoexámenes pueden depender de la habilidad de la persona que realiza el examen y pueden pasarse por alto algunas lesiones, particularmente las lesiones de pequeño tamaño. Los mamogramas en algunas ocasiones pueden ser difíciles de interpretar en el tejido mamario más denso. Además, los mamogramas pueden carecer de una sensibilidad óptima, de tal modo que pueden estar presentes lesiones de mama durante muchos años y pueden desarrollarse hasta una fase avanzada de la enfermedad antes de que sean detectables en un mamograma. Algunos tumores de mama pueden crecer sin detectarse en el tejido mamario durante más de 10 años antes de detectarse por un examen físico o mamografía. Por lo tanto, debido a que una fase avanzada de la enfermedad con frecuencia conlleva un mal pronóstico, la dependencia de un mamograma puede ser menos que óptima.

La biopsia tisular a menudo requiere una lesión palpable antes de que pueda realizarse una toma de muestra eficazmente, momento en el que la lesión puede haber evolucionado hasta un estado avanzado y puede conllevar un peor pronóstico. Si la lesión está más avanzada, puede haber un riesgo mayor de fracaso del tratamiento. Este problema podría contrarrestarse si la lesión pudiera detectarse antes. Las biopsias tisulares también pueden causar artefactos tisulares que pueden ser problemáticos para un diagnóstico apropiado. Por ejemplo, la aspiración con aguja fina (FNA) puede causar reacciones locales en el sitio de la biopsia tales como cicatrización o inflamación, que pueden dificultar la visualización del tumor tanto a simple vista como microscópicamente. En esta situación, se dificulta un pronóstico apropiado y puede pasarse por alto un tumor. Las biopsias tisulares pueden causar incluso la extensión de un tumor si el tumor o las células tumorales se sacan del sitio principal del tumor hacia los tejidos circundantes. Además, la biopsia tisular es un procedimiento invasivo que puede causar molestias e incomodidad en el paciente. Por lo tanto, se requieren técnicas no invasivas en el tratamiento del cáncer de mama.

Se ha usado la formación de imágenes en medicina nuclear de las mamas para visualizar o detectar lesiones de las mamas tales como tumores mamarios. El proceso típicamente la inyección de un compuesto de formación de imágenes de medicina nuclear tal como un colorante indicador radiactivo (es decir, el compuesto Tc-99m sestamibi) en el torrente sanguíneo. El compuesto radiactivo se acumula más activamente en las células tumorales que en las células normales (no cancerosas), de tal modo que después puede realizarse una exploración para visualizar "puntos calientes" correspondientes a sitios probables de actividad tumoral. Se ha demostrado que la formación nuclear de imágenes es especialmente eficaz en pacientes con tejido mamario denso o en pacientes en los que se detecta una masa mamaria palpable pero de la que no pueden obtenerse imágenes usando otras técnicas tradicionales tales como mamografía o ultrasonidos. Además, la formación nuclear de imágenes es útil cuando se sospecha la presencia de sitios tumorales multifocales por toda la mama.

La administración sistémica de Tc-99m sestamibi, que típicamente se administra por vía intravenosa, expone todo el cuerpo del paciente al material radiactivo. El Tc-99m sestamibi se concentra en el tejido en función de muchos factores que incluyen el flujo sanguíneo o la actividad metabólica. Los tumores generalmente concentran el Tc-99m sestamibi en una mayor medida porque los tumores tienden a ser más vasculares que el tejido normal y presentan una mayor actividad metabólica. Además, la concentración de Tc-99m sestamibi aumenta en proporción a la concentración mitocondrial y los tumores pueden concentrar mayores niveles de Tc-99m sestamibi porque los tumores tienden a tener una mayor concentración intracelular de mitocondrias. Por lo tanto, el uso de la formación nuclear de imágenes con Tc-99m sestamibi es útil en la detección de tumores de mama.

Sin embargo, aunque la dosis de radiación de Tc-99m sestamibi en el diagnóstico del cáncer de mama es baja, existe la preocupación de que el fármaco radiactivo pueda ocasionar complicaciones a largo plazo asociadas con la exposición sistémica a la radiación así como varios efectos secundarios distintos asociados con la administración de Tc-99m sestamibi. Debido a que el Tc-99m sestamibi se administra por vía sistémica, existe una exposición general al compuesto y, por lo tanto, un mayor riesgo de efectos secundarios perjudiciales. Por ejemplo, las mujeres embarazadas deben tener cuidado cuando se exponen incluso a una pequeña cantidad de radiactividad asociada con el procedimiento debido a los graves defectos de nacimiento u otras lesiones que pueden aparecer en el feto debido a la exposición prenatal a la radiación. El impacto de la administración de Tc-99m sestamibi a pacientes ancianos no se ha esclarecido completamente. Por lo tanto, es posible que los pacientes ancianos puedan tener efectos secundarios o problemas especiales con la administración sistémica de Tc-99m sestamibi y la exposición general resultante a la radiación. Se ha recomendado tomar precauciones adicionales cuando se administra Tc-99m sestamibi por vía sistémica en pacientes

ancianos. Además, se han descrito numerosos efectos secundarios distintos para todos los pacientes con exposición sistémica a Tc-99m sestamibi, incluyendo un sabor metálico, dolor de cabeza, rubefacción, náuseas, vómitos, prurito, sarpullido, ataques, dolores articulares, falta de aliento, reacciones alérgicas o bradicardia. Por lo tanto, existe la necesidad de minimizar los efectos secundarios de la exposición sistémica a Tc-99m sestamibi.

También es posible que la administración sistémica de Tc-99m sestamibi no proporcione una formación de imágenes óptima. Típicamente, el Tc-99m sestamibi se administra a través de un catéter intravenoso permanente que permite que el Tc-99m sestamibi se extienda por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo. Aunque existe cierta captación preferencial del Tc-99m sestamibi por el tejido tumoral en comparación con el tejido normal no canceroso, pueden existir datos confusos de las imágenes como consecuencia de esta estrategia generalizada en la administración de Tc-99m sestamibi. Por ejemplo, puede existir una captación excesiva del compuesto en ganglios linfáticos normales. Cuando otro tejido capta Tc-99m sestamibi, se puede producir el ofuscamiento de cualquier tejido tumoral presente y el diagnóstico puede ser erróneo sin darse cuenta. Se ha intentado minimizar este problema en el pasado, incluyendo la administración de Tc-99m sestamibi a través de una vena del brazo contralateral. Se elige el brazo contralateral (es decir, el brazo opuesto a la lesión sospechosa) en lugar del brazo ipsilateral (es decir, el brazo del mismo lado que la lesión sospechosa) en un intento de evitar estos datos de confusión de las imágenes. Sin embargo, esta técnica no elimina por completo los datos confusos de las imágenes y, con la administración sistémica, con frecuencia existe una captación extraña suficiente de Tc-99m sestamibi para confundir los resultados a pesar de este intento de minimizar el problema.

Además, la formación nuclear de imágenes con compuesto Tc-99m sestamibi puede limitarse adicionalmente mediante “bombas farmacológicas” moleculares que expulsan el compuesto sestamibi de las células tumorales. Una proteína, la glicoproteína P (PGP), puede funcionar como una “bomba farmacológica” molecular de este tipo para bombear el compuesto sestamibi de las células tumorales. Esto reduce la captación de Tc-99m sestamibi. Debido a que la sensibilidad de la exploración nuclear depende de la presencia de Tc-99m sestamibi en las células tumorales, la expulsión del Tc-99m sestamibi de las células tumorales por PGP ocasiona la degradación de la imagen de exploración nuclear. Si están presentes células tumorales, el compuesto sestamibi puede expulsarse de las células tumorales a través de las “bombas” de PGP y, por lo tanto, es posible que no se visualicen de forma adecuada.

Por las razones anteriores, la administración sistémica de Tc-99m sestamibi en la detección y tratamiento del cáncer de mama está limitada. Los efectos secundarios y los efectos teratogénicos del Tc-99m sestamibi hacen que la administración sistémica sea problemática. También es posible que la administración sistémica no proporcione una concentración óptima de Tc-99m sestamibi en el tejido mamario y el Tc-99m sestamibi captado por las células tumorales de la mama se expulse por “bombas farmacológicas” de PGP causando la degradación de la imagen de exploración nuclear.

Por lo tanto, existe la necesidad de un método para realizar eficazmente la formación nuclear de imágenes de tumores de mama a través de la administración de agentes de gammagrafía nuclear tales como Tc-99m sestamibi, de tal modo que se limite la exposición a la radiación, se minimicen los efectos secundarios y no se alteren las imágenes de células tumorales.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un aparato para administrar un colorante indicador radiactivo en un conducto mamario de la mama y para administrar un compuesto inhibidor en el conducto mamario.

Después de la administración satisfactoria y de la captación por las células tumorales de Tc-99m sestamibi puede realizarse la formación de imágenes nucleares de exploración de tumores mamarios. La presente invención se refiere a sistemas para administrar Tc-99m sestamibi para la exploración nuclear directamente en un sistema de conductos mamario. La administración directa y local de Tc-99m sestamibi en el sistema de conductos mamarios en lugar de la administración sistémica del Tc-99m sestamibi mejora la administración del Tc-99m sestamibi a dosis inferiores en el tejido mamario al mismo tiempo que evita muchos efectos secundarios no deseados asociados con la administración sistémica del Tc-99m sestamibi tales como, por ejemplo, sabor metálico, dolor de cabezas, náuseas, vómitos, diarrea, prurito o ataques.

La presente invención se refiere además a la retención por las células tumorales de Tc-99m sestamibi para conseguir una mejor exploración nuclear. El Tc-99m sestamibi se expulsa de las células tumorales por un producto del gen de resistencia a múltiples fármacos (gen MDR), la glicoproteína P (PGP). La PGP funciona expulsando el Tc-99m sestamibi de las células tumorales disminuyendo de este modo la eficacia del Tc-99m sestamibi y, por consiguiente, disminuyendo la capacidad de formar imágenes del tumor en exploraciones nucleares. La PGP también expulsa ciertos agentes quimioterapéuticos útiles en el tratamiento de cánceres de las células tumorales causando “resistencia” a esos agentes quimioterapéuticos. La presente invención proporciona un sistema para la administración directa y local de compuestos inhibidores que inhiben la PGP en un sistema de conductos mamarios (que incluye un solo conducto o una pluralidad de conductos) de tal modo que el Tc-99m sestamibi no se expulsa sustancialmente de las células tumorales mamarias por la PGP y puedan realizarse eficazmente imágenes nucleares de exploración del tumor mamario. Asimismo, los compuestos inhibidores inhiben la expulsión de los agentes quimioterapéuticos desde las células tumorales revirtiendo de este modo la “resistencia” a esos agentes quimioterapéuticos por las células tumorales.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un aparato ejemplar para administrar compuestos en tejido mamario.

La Figura 2 ilustra un aparato ejemplar para administrar compuestos en un sistema de conductos mamarios que implica un solo orificio.

La Figura 3 ilustra un aparato ejemplar para administrar compuestos en un sistema de conductos mamarios que implica un catéter con forma de tubo en Y.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un aparato para administrar agentes de diagnóstico y/o terapéuticos tales como agentes de gammagrafía nuclear en el tratamiento de lesiones mamarias tales como un cáncer de mama. El aparato de la presente invención puede introducirse en un conducto mamario y pueden introducirse localmente agentes de diagnóstico y/o terapéuticos en el conducto mamario. Pueden identificarse lesiones mamarias de forma precoz en su formación incluso antes de que sean visibles o palpables a simple vista. La Figura 1 ilustra una realización ejemplar de un aparato para administrar agentes de gammagrafía nuclear para el tratamiento de lesiones mamarias, en la que se utilizan múltiples orificios para introducir material en un conducto mamario. La Figura 2 ilustra una realización alternativa de un dispositivo para administrar agentes, en la que se utiliza un solo orificio para introducir material en un conducto mamario. Debe señalarse que los dispositivos ilustrados son sólo con fines ilustrativos y que no se pretende limitar la presente invención, ya que pueden utilizarse muchos dispositivos similares por un especialista en la técnica sin alejarse del alcance de la invención.

El aparato de la presente invención puede introducirse en un conducto mamario a través de una abertura ductal en el pezón y pueden introducirse localmente agentes de gammagrafía nuclear en el conducto mamario. Por lo tanto, sin la necesidad de introducción percutánea de material, pueden identificarse lesiones mamarias de forma precoz en su formación incluso antes de que sean visibles o palpables a simple vista.

Como se ejemplifica en la Figura 1, que demuestra la realización ilustrativa de un aparato 100 de la presente invención, el aparato ejemplar para introducir material en un sistema de conductos mamarios y/u obtener una muestra biológica de un conducto mamario contiene un dispositivo de acceso al conducto tal como un catéter o cánula que puede insertarse en el conducto mamario. Puede introducirse material en el sistema de conductos mamarios y/o puede obtenerse una muestra biológica del sistema de conductos mamarios a través de este sencillo dispositivo de acceso ductal. Como resultado, puede realizarse un lavado ductal en uno o más conductos y puede introducirse material en el conducto o conductos a través del aparato 100. El aparato 100 puede colocarse por lo tanto en un conducto mamario o en una pluralidad de conductos mamarios y utilizarse para el lavado ductal y la introducción de material en un solo conducto o en una pluralidad de conductos sin retirar el aparato 100 del conducto mamario o de la pluralidad de conductos mamarios. Como alternativa, pueden usarse catéteres o cánulas separadas para realizar estas tareas. La Solicitud de Patente de Estados Unidos con el N° de Serie 09/473.510, de David Hung, *et al.*, presentada el 28 de diciembre de 1999, describe un aparato ejemplar que tiene un dispositivo de acceso ductal alargado que puede usarse con la presente invención para situarse dentro de un conducto mamario.

La Figura 1 ilustra una realización ejemplar del aparato 100 de la presente invención. El aparato 100 contiene un dispositivo de acceso ductal tal como una cánula o un catéter 106 para situarse dentro de un conducto mamario y una cámara principal o colector 105 en comunicación fluida con el catéter 106. El dispositivo de acceso ductal tal como el catéter 106 puede tener una luz interna que se extiende entre sus extremos. La cámara principal 105 tiene un volumen interno y un diámetro interno que es superior al del catéter 106. La cámara principal 105 también incluye un primer orificio 110 y un segundo orificio 109. Estos orificios 109 y 110 pueden colocarse en cualquier posición analizada en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 09/473.510. Por ejemplo, el segundo orificio 109 puede colocarse en el extremo terminal de la cámara principal 105 y en línea con el catéter 106. Además, el primer orificio 110 puede colocarse tan próximo al catéter 106 como sea posible. Además, estos orificios 109 y 110 pueden alinearse verticalmente entre sí a lo largo de la pared de la cámara principal 105 o pueden estar desplazados alrededor de la circunferencia de la cámara principal 105.

Pueden introducirse fluidos y otros materiales en el interior y sacarse de la cámara principal 105 a través de cualquiera de los orificios ilustrados 109 y 110. Como se ilustra en la Figura 1, el primer orificio 110 está conectado a un primer conducto 104 que tiene un orificio 102 para recibir un instrumento tal como una jeringa 112. El segundo orificio 109 está conectado con un segundo conducto 103 que tiene un orificio 101 para recibir una jeringa 112. Las jeringas 112 pueden reemplazarse por cualquier dispositivo conocido de recogida y/o infusión.

Como se ha analizado anteriormente, el orificio 102 y el conducto 104 pueden usarse para infundir un fluido en el interior de la cámara principal 105 y en el interior del conducto a través del catéter 106. En este caso, el material o fluido se coloca en el primer orificio 102 y se ejerce una presión positiva en el primer orificio 102 para expulsar el material o fluido hacia el interior de la cámara principal 105 y hacia el interior del sistema de conductos mamarios a través del catéter 106. Como alternativa, el material o fluido puede colocarse en el segundo orificio 101 y expulsarse hacia el interior de la cámara principal 105 a través del segundo conducto 103 ejerciendo una presión positiva en el

ES 2 309 318 T3

segundo orificio 101. Por lo tanto, el material o fluido puede administrarse en el conducto o en los conductos mamarios seleccionados.

Como se ha mencionado anteriormente, el orificio 101 y el conducto 103 puede usarse para recoger material que se recibe del conducto y que está contenido en la cámara principal 105. Por ejemplo, puede ejercerse una presión negativa en el primer orificio 109 mediante el funcionamiento de la jeringa 112 conectada al orificio 101. Esta acción produce una presión negativa en la cámara principal 105 y saca el material obtenido del conducto mamario y que reside en la cámara principal 105 hacia el conducto 103 y la jeringa 112 u otro dispositivo de recogida.

Las descripciones anteriores del dispositivo cuyos orificios y conductos se usan para introducir material o fluido en el conducto y recoger material del interior del conducto son simplemente ilustrativas. Puede usarse cualquier conjunto de conductos y orificios para realizar cualquiera de estas funciones. La extracción de material biológico, que puede incluir fluidos ductales, células (agregados celulares) y el líquido de lavado ductal del sistema de conductos mamarios puede realizarse masajeando externamente la mama después de que se haya introducido el líquido de lavado ductal en el conducto. Además, puede generarse una presión negativa en el interior de la cámara principal 105 mediante el funcionamiento de una o más de estas jeringas 112.

Como se muestra en la realización ejemplar de la Figura 1, las válvulas 114 y 116 pueden regular el flujo de material o fluido hacia el interior y el exterior de la cámara principal 105 a través del orificio de entrada 110 y del orificio de salida 109, respectivamente. El catéter 106 puede tener una luz interna de un diámetro con un tamaño suficiente para facilitar la inserción en el interior de un sistema de conductos mamarios al tiempo que se permite el paso de agentes y material deseado. El catéter 106 puede tener, por ejemplo, un diámetro de luz de 0,007 pulgadas (o 0,178 mm) o superior, o un diámetro de luz en el intervalo de 0,007 pulgadas (o 0,178 mm) a 0,047 pulgadas (o 1,19 mm). Además, el catéter 106 puede contener indicios en su superficie que indiquen la profundidad de inserción de tal modo que un usuario pueda conocer completamente la profundidad de inserción del catéter 106 durante la inserción del catéter 106 en el interior del conducto mamario. Además, el catéter 106 u otra parte del aparato 100 puede contener un mecanismo de seguridad tal como un elemento de tope (no se muestra) de tal modo que el catéter 106 no pueda introducirse adicionalmente en el interior del sistema de conductos mamarios después de que se haya alcanzado una profundidad determinada. Dicho elemento de tope puede diseñarse de forma diversa pero puede comprender, por ejemplo, un collar fijado a o formado en una superficie exterior del catéter 106, siendo el collar de una anchura superior que el diámetro del catéter 106.

La Figura 2 ilustra otra realización ejemplar de un aparato para administrar agentes en el interior de un sistema de conducto mamario. En esta realización, el aparato es un dispositivo de una sola luz que comprende un catéter 201 en conexión con una jeringa 202. La jeringa 202 permite la introducción de los agentes deseados analizados a continuación en el interior del sistema de conducto mamario. Puede situarse un émbolo 203 en el extremo superior de la jeringa 202, por ejemplo, y puede usarse para introducir agentes contenidos en el interior de la jeringa 202 en el sistema de conductos mamarios (no se muestra).

La Figura 3 ilustra otra realización ejemplar de un aparato para administrar agentes en el interior de un sistema de conductos mamarios. En esta realización, una jeringa 302 se conecta a un catéter 301 con forma de tubo en Y en cada uno de una pluralidad de extremos proximales 304 de los que se muestran dos. El extremo distal 303 del catéter 301 con forma de tubo en Y puede insertarse en el interior de un sistema de conductos mamarios a través de una abertura ductal en la superficie de un pezón. Pueden introducirse los agentes deseados en el interior de un sistema de conductos mamarios desde cualquiera de la pluralidad de extremos proximales 304 del catéter 301 con forma de tubo en Y. Esta realización ejemplar permite administrar múltiples agentes por separado o permite la mezcla de agentes administrados por separado.

Se entenderá que las realizaciones ejemplares descritas de un aparato para administrar agentes en el interior de un sistema de conductos mamarios tienen fines ilustrativos solamente y no se pretende que limiten la presente invención. Cualquier dispositivo adecuado conveniente para inyectar o infundir un fluido en el interior de un conducto puede utilizarse para introducir los agentes deseados en el interior de un sistema de conductos mamarios y puede emplearse sin alejarse del alcance de la presente invención.

En una realización ejemplar de la presente invención, se introduce Tc-99m sestamibi en el interior de un conducto mamario para el tratamiento radiográfico de lesiones mamarias intraductales. El Tc-99m sestamibi es un colorante indicador radiactivo que puede acumularse en las células tumorales y está aprobado para la formación de imágenes de la mama en los Estados Unidos en la formación de imágenes de la mama en medicina nuclear. Típicamente, el Tc-99m sestamibi se administra por vía sistémica y de forma preferente se capta por las células tumorales. Como se ha analizado anteriormente, la administración sistémica de Tc-99m sestamibi puede producir efectos secundarios no deseados que incluyen sabor metálico, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, prurito o ataques, por ejemplo. Además, es posible que la administración sistémica no permita una concentración eficaz en el sitio anatómico de interés. Por lo tanto, en este ejemplo, se consiguen niveles de Tc-99m sestamibi mejorados en la mama mediante la administración de Tc-99m sestamibi directamente en un sistema de conductos mamarios de tal modo que exista una mayor concentración de Tc-99m sestamibi en la mama sin prácticamente ninguna exposición sistémica a la radiación y mínimos efectos secundarios. Como un ejemplo, el Tc-99m sestamibi se introduce directamente en un sistema de conductos mamarios a través de un orificio ductal en la superficie del pezón de una mama a través del catéter 106. El Tc-99m sestamibi se introduce a través del primer orificio 102, por ejemplo, y pasa a través del primer conducto 104 y hacia el interior

de la cámara principal 105. Desde la cámara principal 105, el Tc-99m sestamibi pasa a través del catéter 106 y hacia el interior del sistema de conductos mamarios. El compuesto Tc-99m sestamibi introducido de este modo puede captarse por las células tumorales presentes en la mama. Se usa una cámara gamma capaz de detectar el colorante indicador radiactivo para formar imágenes de la mama para detectar la captación del colorante. La detección de “puntos calientes” puede indicar la presencia de un tumor.

Esta realización ejemplar demuestra la introducción de Tc-99m sestamibi en el interior de un sistema de conductos mamarios para el diagnóstico de cáncer de mama al mismo tiempo que no sólo se minimiza la exposición general de todo el cuerpo a la radiación de Tc-99m sestamibi protegiendo de este modo al paciente de los efectos teratogénicos o de la radiación, sino que también aumenta la concentración de Tc-99m sestamibi en la mama con lo que se pueden obtener mejores imágenes de exploración nuclear. De este modo, pueden evitarse efectos secundarios tales como, por ejemplo, sabor metálico, dolores de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, prurito, sarpullido o ataques. Además, la administración local y directa de Tc-99m sestamibi da como resultado una administración mejorada en el sitio anatómico donde se desea en lugar de una administración sistémica de Tc-99m sestamibi que debe desplazarse por el torrente sanguíneo y, por lo tanto, no está tan concentrada o dirigida como la técnica de administración directa de la presente invención. Esto puede hacer que se necesite una menor dosis de Tc-99m sestamibi y, por lo tanto, también menores niveles de toxicidad.

La introducción de Tc-99m sestamibi en el interior de un sistema de conductos mamarios para el tratamiento de un tumor mamario de tal modo que el Tc-99m sestamibi pueda captarse por células tumorales para permitir la visualización en una exploración nuclear puede dificultarse adicionalmente por ciertas proteínas celulares. Las células tumorales contienen una “bomba farmacológica” que está compuesta por un producto proteico del gen de resistencia a múltiples fármacos (gen MDR), la glicoproteína P (PGP). La PGP bombea el Tc-99m sestamibi hacia el exterior de las células tumorales interfiriendo de este modo con una visualización apropiada del tumor de mama en las exploraciones nucleares. La PGP también bombea agentes quimioterapéuticos hacia el exterior de las células tumorales dando como resultado también una menor eficacia de estos agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cánceres. Como resultado, las células tumorales que contienen el producto génico de MDR se vuelven resistentes a los agentes quimioterapéuticos que se bombean hacia el exterior de la célula del mismo modo que se hacen menos visibles en la formación nuclear de imágenes como resultado de que el Tc-99m sestamibi se bombee fuera de las células tumorales. Por lo tanto, la PGP facilita la resistencia en células tumorales mediante el bombeo de ciertos compuestos hacia el exterior de las células tumorales. Esto reduce el efecto intracelular de estos compuestos. La PGP bombea ciertos agentes quimioterapéuticos para el cáncer hacia el exterior de las células tumorales disminuyendo de este modo la eficacia de los agentes quimioterapéuticos, y también puede expulsar el Tc-99m sestamibi de las células tumorales conduciendo a la resistencia de las células tumorales a los agentes quimioterapéuticos y a la degradación de las exploraciones nucleares. Se han desarrollado compuestos inhibidores que bloquean la bomba de la proteína PGP con el objetivo de prevenir la expulsión de agentes de las células tumorales a través de la bomba de PGP. Si el compuesto inhibidor se administra por vía sistémica junto con los agentes quimioterapéuticos, los agentes quimioterapéuticos pueden acumularse en las células tumorales porque el compuesto inhibidor bloquea simultáneamente el mecanismo de la bomba de PGP que serviría para eliminar los agentes quimioterapéuticos. Por lo tanto, las células tumorales recuperan su sensibilidad a los agentes quimioterapéuticos.

Como se ha descrito, la captación de Tc-99m sestamibi proporciona una visualización apropiada del tumor en las exploraciones nucleares, sin embargo, cuando la PGP expulsa el Tc-99m sestamibi, las células tumorales no pueden acumular un nivel suficiente de Tc-99m sestamibi para iluminarse en una exploración nuclear. Si el Tc-99m sestamibi no se acumula suficientemente en células tumorales, puede existir una menor sensibilidad para la detección de lesiones intraductales. Debido a que los compuestos inhibidores pueden inhibir la bomba de proteína PGP, el Tc-99m sestamibi puede administrarse junto con el compuesto inhibidor para aumentar la eficacia del Tc-99m sestamibi en una forma similar de aumentar la eficacia de los agentes quimioterapéuticos mediante la administración del compuesto inhibidor.

Existen varios compuestos inhibidores que pueden usarse para bloquear la acción de la bomba de proteína PGP para prevenir la expulsión de los agentes quimioterapéuticos y del Tc-99m sestamibi de las células tumorales. Esto aumenta la eficacia de los agentes quimioterapéuticos para destruir las células tumorales y también proporciona una mejor visualización del tumor mamario en la exploración nuclear con Tc-99m sestamibi. Los compuestos inhibidores incluyen, por ejemplo, dicitrato de biricodar o VX-853. Típicamente, el dicitrato de biricodar se administra sistémicamente junto con los agentes quimioterapéuticos potenciando la retención del agente quimioterapéutico en las células tumorales y, por lo tanto, aumentando la destrucción del tumor. Sin embargo, dichos compuestos inhibidores, tales como el dicitrato de biricodar, también pueden administrarse junto con Tc-99m sestamibi para reducir la expulsión del Tc-99m sestamibi de las células tumorales durante la exploración nuclear. Además, para disminuir la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios asociados con la exposición generalizada a los compuestos inhibidores, así como para mejorar la administración de los compuestos a la mama, el compuesto inhibidor puede administrarse por vía local directamente en el sistema de conductos mamarios a través de la superficie del pezón de la mama.

Los compuestos inhibidores pueden administrarse mediante el aparato ejemplar 100 ilustrado en la Figura 1. El compuesto inhibidor puede estar contenido en un primer orificio 102 del aparato de la Figura 1 y el catéter 106 se coloca en el sistema de conductos mamarios a través de la superficie del pezón de la mama. Se ejerce presión en el primer orificio 102 haciendo que el compuesto inhibidor contenido en el mismo pase a través del primer conducto 104 y hacia el interior de la cámara principal 105. Desde la cámara principal 105, una presión aumentada continuada provoca que el compuesto inhibidor continúe a través catéter 106 y hacia el interior del sistema de conductos mamarios. Como

alternativa, el compuesto inhibidor puede estar contenido en el segundo orificio 101 y puede pasar a través del segundo conducto 103 para entrar en la cámara principal 105. Después de que el compuesto inhibidor entre en el sistema de conductos mamarios a través del catéter 106, las células del tumor mamario, si están presentes, captan el compuesto inhibidor que inhibe el producto génico de MDR, la PGP, en las células tumorales. La inhibición de la PGP mejora la eficacia quimioterapéutica y revierte la “resistencia” a ciertos agentes quimioterapéuticos que son susceptibles de expulsarse de las células tumorales a través de las acciones de la PGP, además de mejorar la formación de imágenes de exploración nuclear por el Tc-99m sestamibi, ya que el Tc-99m sestamibi también es susceptible de expulsarse de las células tumorales por medio de las acciones de la PGP.

El aparato que se ilustra en la Figura 1 también puede usarse para introducir tanto Tc-99m sestamibi como el compuesto inhibidor de forma simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, después de que se sitúe el catéter 106 en el sistema de conductos mamarios, el Tc-99m sestamibi puede colocarse en el primer orificio 102 y el compuesto inhibidor puede colocarse en el segundo orificio 101. Se ejerce presión tanto en el primer orificio 102 como en el segundo orificio 101 haciendo que ambos compuestos, Tc-99m sestamibi y el compuesto inhibidor, pasen a través del primer conducto 104 y del segundo conducto 103, respectivamente, y hacia el interior de la cámara principal 105. Una presión creciente continuada ejercida tanto en el primer orificio 102 como en el segundo orificio 101 hace que la mezcla resultante de Tc-99m sestamibi y compuesto inhibidor pase a través del catéter 106 y hacia el interior del sistema de conductos mamarios. Una vez en el sistema de conductos mamarios, el Tc-99m sestamibi puede captarse por células tumorales de la mama y la exploración nuclear producirá una imagen de exploración nuclear. Además, el compuesto inhibidor previene la expulsión del Tc-99m sestamibi de las células tumorales y, por lo tanto, mejora el proceso de formación de imágenes de exploración nuclear.

El aparato que se ilustra en la Figura 1 también puede usarse para administrar el Tc-99m sestamibi y los compuestos inhibidores de forma secuencial. Por ejemplo, el Tc-99m sestamibi puede introducirse en el sistema de conductos mamarios desde el primer orificio 102 a través del catéter 106 hasta el sistema de conductos mamarios como se ha descrito. Después de que se haya administrado el Tc-99m sestamibi en el interior del sistema de conductos mamarios, el compuesto inhibidor puede introducirse en el interior del sistema de conductos mamarios desde el primer orificio 102 o desde el segundo orificio 101 a través del catéter 106. Asimismo, el compuesto inhibidor puede introducirse primero desde el primer orificio 102 o desde el segundo orificio 101 seguido de la administración del Tc-99m sestamibi desde el primer orificio 102 o desde el segundo orificio 101. Debe señalarse que esto sólo pretende ilustrar el principio general de administración de los compuestos deseados y de ningún modo debe considerarse limitante. Por ejemplo, cualquiera de los compuestos puede administrarse desde el primer orificio 102 o desde el segundo orificio 101. Además, puede existir cualquier número de orificios en el aparato 100.

La Figura 2 ilustra otro aparato ejemplar que puede usarse en la introducción de material en el interior de un sistema de conductos mamarios. Por ejemplo, el Tc-99m sestamibi puede estar contenido en la jeringa 202 y el catéter 201 puede colocarse en el sistema de conductos mamarios de una mama a través de la superficie del pezón de la mama. Se ejerce presión en el extremo superior del émbolo 203 de tal modo que la presión se transmite a través de la luz de la jeringa 202 donde está contenido el Tc-99m sestamibi. De esta manera, el Tc-99m sestamibi pasa a través del catéter 201 y hacia el interior del sistema de conductos mamarios. Una vez en el interior del sistema de conductos mamarios, el Tc-99m sestamibi puede captarse por las células tumorales presentes, permitiendo de este modo que se logren exploraciones de formación de imágenes nucleares del tumor mamario. El aparato de la Figura 2 también puede usarse para introducir el compuesto inhibidor en el sistema de conductos mamarios. Debido a que el Tc-99m sestamibi puede expulsarse de las células tumorales de la mama debido a la acción del producto génico de MDR, PGP, como se ha descrito, puede administrarse un compuesto inhibidor que inhibe la acción de PGP por el aparato ejemplar que se ilustra en la Figura 2. El compuesto inhibidor se coloca en la luz de la jeringa 202 y el catéter 201, que está conectado al extremo inferior de la jeringa, se coloca en el sistema de conductos mamarios. El catéter 201 puede contener marcas en su superficie de tal modo que pueda determinarse fácilmente la profundidad de la inserción. La profundidad de la inserción puede variar en función de las cualidades únicas y de la complejidad de un sistema de conductos mamarios dado. Un especialista en la técnica determinará fácilmente la profundidad apropiada durante el examen del sistema de conductos mamarios al tiempo que inserta el catéter 201. Después de que el catéter 201 esté en el sistema de conductos mamarios a la profundidad deseada, se ejerce presión en el extremo superior del émbolo 203. Esta presión hacia abajo hace que aumente la presión en el interior de la luz de la jeringa 202 y que posteriormente se expulse el compuesto inhibidor dentro de la luz de la jeringa 202 hacia el interior del sistema de conductos mamarios a través del catéter 201. Como resultado, el compuesto inhibidor entra en el sistema de conductos mamarios y puede captarse por las células tumorales presentes en la mama. Después de que las células tumorales de la mama capten el compuesto inhibidor, el compuesto inhibidor inhibe el funcionamiento del producto génico de MDR, PGP, dentro de las células tumorales, previniendo de este modo la expulsión rápida del Tc-99m sestamibi de las células tumorales. Debe señalarse que la invención no está tan limitada ya que la administración del Tc-99m sestamibi y el compuesto inhibidor puede ser en cualquier orden o incluso simultáneamente. Por ejemplo, el compuesto inhibidor primero puede introducirse en el sistema de conductos mamarios seguido de la administración del Tc-99m sestamibi o tanto el compuesto inhibidor como el Tc-99m sestamibi pueden colocarse en la luz de la jeringa 202. En esta realización, el catéter 201 se coloca en el sistema de conductos mamarios y se ejerce presión en el extremo superior del émbolo 203. Esta presión aumenta la presión en el interior de la luz de la jeringa 202 que contiene la mezcla de compuesto inhibidor y Tc-99m sestamibi. Por lo tanto, la mezcla de compuesto inhibidor y Tc-99m sestamibi pasa hacia el interior del sistema de conductos mamarios a través del catéter 201 donde los compuestos se captan por las células tumorales.

La Figura 3 ilustra otro aparato ejemplar para administrar compuestos en la presente invención. El catéter 301 con forma de tubo en Y comprende una pluralidad de extremos. Un extremo distal del dispositivo con catéter 301 con forma de tubo en Y puede situarse en el interior de un sistema de conductos mamarios y los extremos proximales pueden contener dispositivos para compuestos tales como jeringas 302. Puede existir cualquier número de jeringas correspondiente a cualquier número de ramas del catéter 301 con forma de tubo en Y del que se ilustran dos en la Figura 3. Como un ejemplo, el extremo distal del dispositivo con catéter 301 con forma de tubo en Y se coloca en el interior de un sistema de conductos mamarios. Un extremo proximal del catéter 301 contiene una jeringa 302 que contiene Tc-99m sestamibi y otro extremo proximal del catéter 301 contiene una jeringa 302 que contiene un compuesto inhibidor que inhibe la acción del producto génico de MDR, PGP, en las células tumorales. Se ejerce presión en las dos jeringas 302 que hace que los compuestos Tc-99m sestamibi e inhibidor entren en el catéter 301 con forma de tubo en Y desde sus jeringas respectivas 302. El compuesto inhibidor y el Tc-99m sestamibi pasan a través del catéter 301 con forma de tubo en Y y hacia el interior del sistema de conductos mamarios donde tanto el compuesto inhibidor como el Tc-99m sestamibi se captan por las células tumorales. El compuesto inhibidor inhibe la acción de la PGP en la expulsión del Tc-99m sestamibi desde las células tumorales aumentando de este modo las capacidades de formación nuclear de imágenes del tumor de mama por el Tc-99m sestamibi. Como alternativa, el compuesto inhibidor y el Tc-99m sestamibi pueden administrarse de forma secuencial en cualquier orden. En cualquier caso, los dos compuestos se captan por las células tumorales para una formación nuclear de imágenes eficaz de tumores mamarios.

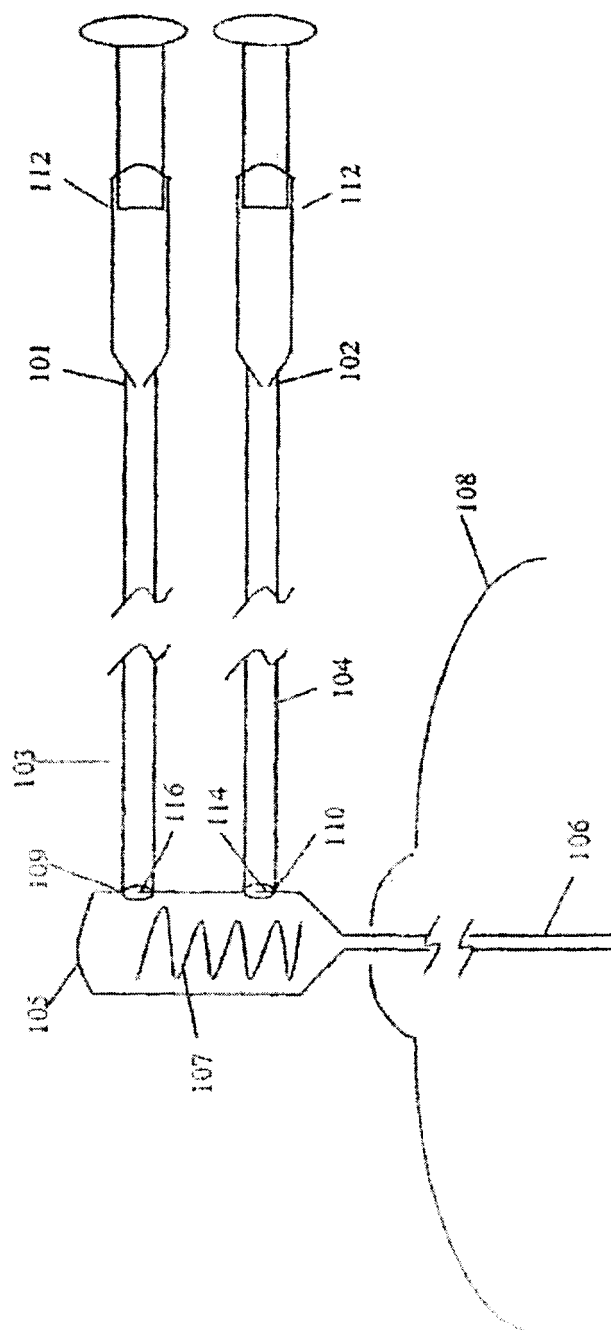
En cada una de estas realizaciones, el Tc-99m sestamibi se administra directamente en el interior del sistema de conductos mamarios a través de la abertura o aberturas ductales en la superficie del pezón de la mama. Dicha administración de Tc-99m sestamibi consigue una mejor administración del Tc-99m sestamibi en células tumorales de mama a dosis inferiores evitando por consiguiente los efectos secundarios no deseados de la administración sistémica del Tc-99m sestamibi incluyendo sabor metálico, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, ataques o efectos teratogénicos. Para compensar la acción de la PGP (el producto génico del gen MDR) que bombea el Tc-99m sestamibi (así como ciertos agentes quimioterapéuticos) hacia el exterior de las células tumorales, disminuyendo de este modo la eficacia de estos compuestos, también pueden administrarse compuestos inhibidores tales como dicitrato de biricodar que son eficaces en la inhibición de la PGP en células tumorales por cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria. La administración local y directa de los compuestos inhibidores en el interior del conducto o conductos mamarios también da como resultado una administración mejorada de los compuestos en las células tumorales de mama a dosis inferiores, evitándose por consiguiente los efectos secundarios no deseados asociados con la administración sistémica de los compuestos inhibidores. Los compuestos inhibidores pueden administrarse simultáneamente o de forma secuencial con Tc-99m sestamibi.

Debido a que los compuestos de sestamibi pueden bombearse hacia el exterior de las células tumorales a través de las bombas de PGP como se ha descrito anteriormente, la sensibilidad de la detección de tumores puede mejorarse si el Tc-99m sestamibi se administra junto con el compuesto inhibidor. La administración de un compuesto inhibidor puede bloquear eficazmente las bombas de PGP y puede dar como resultado una acumulación mejorada de Tc-99m sestamibi en las células tumorales, lo cual puede aumentar, a su vez, la sensibilidad de la visualización de tumores mamarios en una exploración nuclear. Además, tanto el compuesto de sestamibi como el compuesto inhibidor pueden administrarse localmente en lugar de por vía sistémica, con lo que se pueden reducir los efectos secundarios o la toxicidad de los compuestos.

Aunque se han descrito las realizaciones ilustrativas de la invención, en la descripción anterior se pretenden incluir una amplia diversidad de modificaciones, cambios y sustituciones. Debe entenderse que la presente invención puede adoptar muchas formas y realizaciones. Las realizaciones que se muestran en la presente memoria tienen por objeto ilustrar en lugar de limitar la invención, entendiéndose que pueden realizarse variaciones sin alejarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (100) para administrar un agente en el interior de un conducto de glándula mamaria que comprende:
5 un catéter (106) capaz de insertarse en el interior de un conducto de glándula mamaria; y
una primera cámara (102) que contiene un colorante indicador radiactivo; **caracterizado** por
10 una segunda cámara (101) contiene un compuesto inhibidor, inhibiendo el compuesto inhibidor una bomba celular;
y
un dispositivo de infusión (112) para administrar el contenido de la primera y segunda cámaras en el interior del
conducto de la glándula mamaria,
15 donde la primera y la segunda cámaras están en comunicación fluida con el catéter.
2. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que se usan dispositivos de infusión separados (112) para la
administración del contenido de la primera (102) y segunda (101) cámara.
- 20 3. El aparato (100) de la reivindicación 1 en el que el colorante indicador radiactivo es compuesto Tc-99m sesta-
mibi.
4. El aparato (100) de la reivindicación 1, que permite que el compuesto inhibidor y el colorante indicador radiac-
25 tivo se administren en el interior del conducto mamario desde las cámaras (101, 102) simultáneamente.
5. El aparato (100) de la reivindicación 1, que permite que el compuesto inhibidor y el colorante indicador radiac-
tivo se administren en el interior del conducto mamario desde las cámaras (101, 102) de forma secuencial.
- 30 6. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que el compuesto inhibidor comprende dicitrato de biricodar.
7. El aparato (100) de la reivindicación 1, en el que la bomba celular es glicoproteína P (PGP).



—
—
—
—

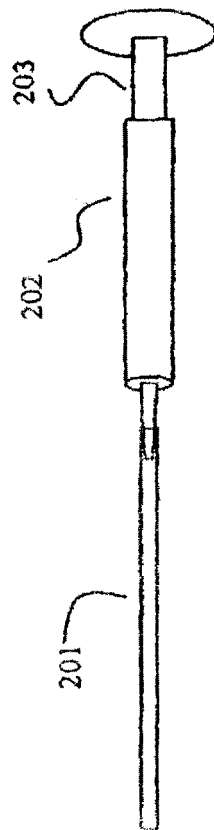


Fig. 2

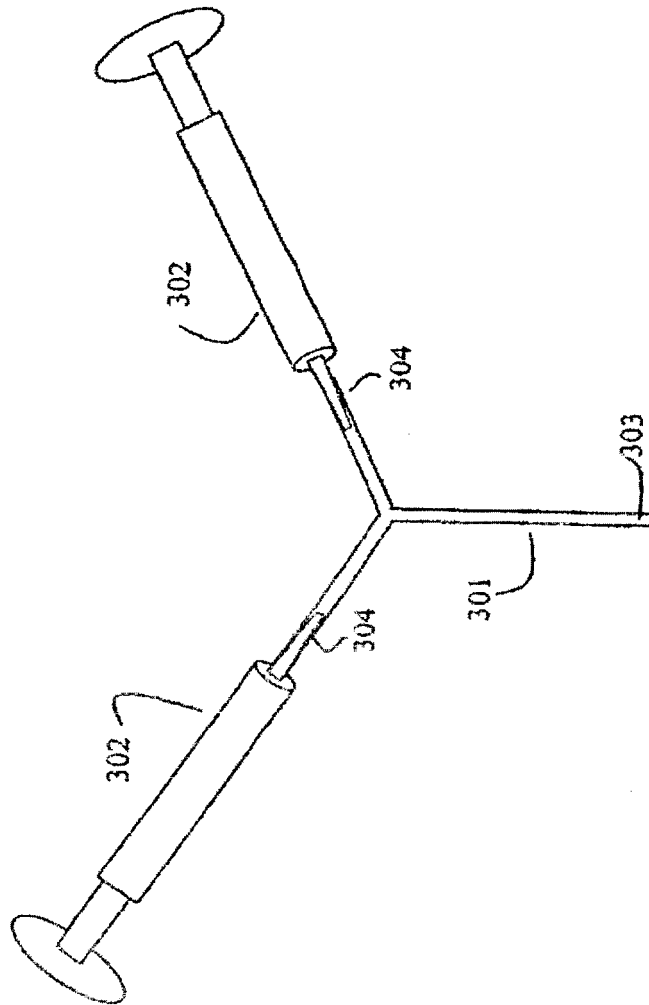


Fig. 3