



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 743**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 31/351** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97955033 .2**  
86 Fecha de presentación : **30.12.1997**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0954283**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.1999**

54 Título: **Uso de un fármaco anticancerígeno no encapsulado para la preparación de una formulación para tratar neoplasias mediante inhalación.**

30 Prioridad: **30.12.1996 US 33789 P**

73 Titular/es: **BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE**  
**505 King Avenue**  
**Columbus, Ohio 43201-2693, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

72 Inventor/es: **Placke, Michael, E.;**  
**Imondi, Anthony, R.;**  
**Booker, Michael, J.;**  
**Frye, John, E.;**  
**Shah, Praful, K.;**  
**Flanagan, Douglas, R., Jr. y**  
**Donovan, Maureen, D.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

74 Agente: **García-Cabrerizo y del Santo, Pedro**

ES 2 285 743 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

Uso de un fármaco anticancerígeno no encapsulado para la preparación de una formulación para tratar neoplasias mediante inhalación.

La invención se refiere al uso de una dosis segura y eficaz de un fármaco anticancerígeno no encapsulado en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable para la preparación de formulaciones útiles para tratar neoplasias, particularmente neoplasias del aparato respiratorio (por ejemplo cáncer de pulmón y cánceres de cabeza y cuello), mediante la administración pulmonar de fármacos anticancerígenos vesicantes o altamente tóxicos.

El cáncer es una de las causas destacadas de muerte a nivel mundial. El cáncer de pulmón en particular, está entre los 3 cánceres más extendidos y tiene una tasa de supervivencia muy baja (una tasa de supervivencia a los cinco años de aproximadamente el 13%). A pesar de la disponibilidad de muchos fármacos contra el cáncer ha sido difícil y, en el caso de algunos tipos de cáncer, casi imposible mejorar las tasas de curación o la supervivencia. Hay muchos motivos para esta falta de éxito pero un motivo es la incapacidad para administrar cantidades adecuadas de los fármacos al tumor sin provocar toxicidades debilitantes y potencialmente mortales en el paciente. De hecho, la mayoría de los fármacos quimioterápicos usados para tratar el cáncer son altamente tóxicos para tejidos tanto normales como tumorales.

En el tratamiento del cáncer es habitual administrar los fármacos por la vía intravenosa, lo que expone todo el cuerpo al fármaco. Las dosis se seleccionan para destruir las células tumorales, pero estas dosis también destruyen las células normales. Como resultado, el paciente normalmente experimenta efectos secundarios tóxicos graves. Por ejemplo, puede darse como resultado una mielosupresión grave lo que compromete la capacidad del paciente para resistir una infección y permite la propagación del tumor. Existen otros efectos potencialmente mortales tales como la hepatotoxicidad, toxicidad renal, toxicidad pulmonar, cardiotoxicidad, neurotoxicidad y toxicidad gastrointestinal provocada por fármacos anticancerígenos. Los fármacos anticancerígenos también provocan otros efectos tales como alopecia, estomatitis y cistitis que pueden no ser potencialmente mortales, pero son suficientemente graves como para afectar a la calidad de vida de un paciente. Además, es importante observar que estas toxicidades no están asociadas en la misma medida con todos los fármacos anticancerígenos pero se deben todas a la administración sistémica del fármaco.

Aunque la mielosupresión está asociada comúnmente con la mayoría de los fármacos anticancerígenos, debido a las diferencias en los mecanismos mediante los cuales actúan los diversos fármacos anticancerígenos o a las maneras por las que se distribuyen en el cuerpo, se metabolizan por y se excretan del cuerpo, cada fármaco presenta un perfil de toxicidad un tanto diferente, tanto cuantitativa como cualitativamente. Por ejemplo, se sabe que las antraciclina tales como doxorubicina, epirubicina e idarubicina provocan una cardiotoxicidad grave. Se sabe adicionalmente que la doxorubicina provoca una necrosis progresiva grave de los tejidos cuando se extravasan. Se sabe que el tratamiento con cisplatino provoca toxicidad renal; la vincristina provoca neurotoxicidad, la bleomicina y mitomicina provocan toxicidad pulmonar, la ciclofosfamida provoca cistitis; y el 5-fluorouracilo provoca disyunción cerebral (véase *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*, BA Shabner y J. M. Collings, eds. J. B. Lippincott Co., Filadelfia, 1990).

Las diferencias en los mecanismos de acción y propiedades farmacocinéticas determinan, en parte, la eficacia de los diversos fármacos anticancerígenos frente a diferentes tipos de tumores, que muestran diversos comportamientos biológicos.

Se han hecho algunos intentos para administrar fármacos anticancerígenos directamente al tumor o la región del tumor para minimizar la exposición de tejidos normales al fármaco. Este tratamiento regional, por ejemplo se ha usado para tratar el cáncer de hígado administrando fármacos directamente en la arteria hepática de modo que la dosis completa va al hígado mientras se reduce la cantidad que va al resto del cuerpo. Para el tratamiento del cáncer de vejiga urinaria, los fármacos anticancerígenos se instilan directamente en la vejiga a través de la uretra, se dejan que permanezcan en contacto con el tumor durante un periodo de tiempo y después se evacuan. Otros ejemplos de tratamiento regional incluyen la administración de fármacos anticancerígenos a la cavidad peritoneal para tratar un cáncer que se ha desarrollado o ha metastatizado en esta ubicación. Otros métodos de selección fármacos anticancerígenos implican la unión de los fármacos a anticuerpos que captan y administran el fármaco directamente a las células cancerosas.

En 1968 Shevchenko, I. T., (*Neoplasia* 15, 4, 1968) págs. 419-426 informó sobre el tratamiento de cáncer bronquial avanzado usando una combinación de inhalación de agentes quimioterápicos, radioterapia, e inhalación de oxígeno. Los agentes quimioterápicos notificados fueron benzotaf, tiofosfamida, ciclofosfano y endoxan que se aplicaron como un aerosol por medio de un inhalador. De los 58 pacientes tratados la combinación de los tres tratamientos mostró una desaparición del tumor en 8 casos mientras que en 6 casos el tamaño del tumor disminuyó considerablemente. El estudio no incluía un grupo de control.

En 1970, Sugawa, I. (*Ochanoizu Med. J.*; vol. 18; n° 3; (1970), págs.103-114, informó sobre pruebas que usaban mitomicina-C en el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico. Uno de cada cuatro pacientes tratados según se informa mostró alguna mejora. La inhalación de mitomicina-C también parecía reducir el crecimiento tumoral en los tumores inoculados por vía i.v. en conejos; los resultados parecían ser más inconcluyentes en ratas. Las pruebas se llevaron a cabo para determinar los efectos tóxicos en el aparato respiratorio tras infusiones intrabronquiales de varios fármacos. Los fármacos se suministraron a animales sanos e incluían: tiotepa (ratas), toyomicina (cromomicina A3)

(ratas), endoxan (ciclofosfamida) (ratas y conejos), 5-fluorouracilo (ratas y conejos), mitomicina-C (ratas, conejos, y perros). Los resultados de estas pruebas mostraron que: 5-FU y ciclofosfamida dieron como resultado sólo una inflamación leve; tiotepa produjo obstrucción bronquial; cromomicina A3 y mitomicina-C produjeron los resultados más graves. Los efectos tóxicos de mitomicina-C y cromomicina A3 se estudiaron en conejos y perros.

5 En 1983, Tatsumura *et al* (Jap. J. Cancer Clin., vol. 29, págs. 765-770) informaron que el fármaco anticancerígeno, fluorouracilo (5-FU, PM = 130) era eficaz para el tratamiento del cáncer de pulmón en un pequeño grupo de pacientes humanos cuando se administró directamente al pulmón mediante aerosolización. Denominaron esto quimioterapia por nebulización. También se informó por Tatsamura *et al* (1993) (Br. J. Cancer, vol. 68(6): págs. 1146-1149) que  
10 el 5-FU no provocaba toxicidad en el pulmón. Este hallazgo no era totalmente inesperado porque el 5-FU tiene un peso molecular muy bajo y no se une estrechamente a las proteínas. Por tanto, pasa a través del pulmón rápidamente reduciendo la oportunidad de provocar toxicidad local. Además se considera que el 5-FU es uno de los fármacos anticancerígenos menos tóxicos cuando se aplica directamente al tejido. De hecho, el 5-FU se usa como un fármaco tóxico para el tratamiento de la queratosis actínica para el cual se aplica libremente, dos veces al día, en las lesiones en  
15 la cara. Este tratamiento puede continuar durante hasta cuatro semanas. También, debido a que el tracto gastrointestinal absorbe poco el 5-FU, hay poca preocupación sobre la cantidad de fármaco que puede tragarse de manera inadvertida y acceder al torrente circulatorio desde el intestino. Se sabe bien que un gran porcentaje del fármaco aerosolizado destinado al pulmón se traga.

20 Otro informe incluye el uso de arabinósido de p-citosina (Ara-C, citarabina, PM = 243) administrado por medio de administración intratraqueal al sistema respiratorio de ratas. Se instiló Ara-C libre y encapsulado en liposomas por vía intratraqueal en las ratas como un bolo. El Ara-C encapsulado persistió durante mucho tiempo en el pulmón mientras que el Ara-C libre que no está unido altamente a proteínas se eliminó rápidamente del pulmón. El Ara-C libre difundió rápidamente a través de la mucosa pulmonar y entró en la circulación sistémica. El artículo sugiere que  
25 la encapsulación en liposomas de los fármacos puede ser una manera para producir un efecto farmacológico local dentro del pulmón sin producir efectos secundarios adversos en otros tejidos. Sin embargo, la administración en bolo da como resultado bolsas concentradas con múltiples focos de fármaco. Véanse los artículos de H. N. MacCullough *et al*, JNCI, vol. 63, n° 3, septiembre, págs. 727-731 (1979) y R. L. Juliano *et al*, J. Ph. & Exp. Ther., vol. 214, n° 2, págs. 381-387 (1980).

30 Un informe adicional incluye el uso de cisplatino (PM = 300) para quimioterapia por inhalación en ratones a los que se les había implantado células FM3A (células de tumor mamario murinas) en las vías respiratorias. Se notificó que el grupo de inhalación expuesto a cisplatino tenía tamaños de tumor pulmonar estadísticamente más pequeños y sobrevivió más tiempo que el grupo control. Véase A. Kinoshita, "Investigation of Cisplatin Inhalation Chemotherapy Effects on Mice after Air Passage Implantation of FM3A Cells", J. Jap. Soc. Cancer Ther. 28(4): págs. 705-715 (1993).

40 En la patente estadounidense 5.531.219 concedida a Rosenberg, la descripción de la patente sugiere el uso de doxorubicina, 5-FU, vinblastina sulfato, o metotrexato en combinación con fluorocarbonos líquidos infundidos pulmonariamente. Se sugiere colocar el paciente de tal modo que el área afectada por el tumor está en un punto gravitacional bajo de modo que el perfluorocarbono líquido que tiene una presión de vapor relativamente baja se acumulará de manera selectiva alrededor del área con el fármaco profundido entonces en la acumulación de perfluorocarbono líquido. La presente invención evita los problemas con la colocación del paciente y además no requiere el fluorocarbono líquido usado por Rosenberg.

45 En la patente estadounidense 5.439.686 concedida a Desai *et al* se describen composiciones en las que se encierra un agente farmacéuticamente activo dentro de una vaina polimérica para su administración a un paciente. Una de las vías de administración enumeradas como posible para las composiciones de la invención es por inhalación. Entre los agentes farmacéuticamente activos enumerados potencialmente útiles en la invención están los agentes anticancerígenos tales como paclitaxel y doxorubicina. No parecen haberse realizado pruebas usando la vía de administración por  
50 inhalación.

55 La patente estadounidense 4.895.719 describe un sistema y un método para administrar un fármaco a través del aparato respiratorio, en el que se liberan al aire partículas de liposoma deshidratadas por aspersión que contienen la dosis seleccionada del fármaco ocluido en forma aerosolizada. La patente estadounidense 5.049.388 describe gotas de aerosol acuosas que contienen una o más partículas de liposoma.

60 Aunque se han administrado varios fármacos antineoplásicos a animales y a seres humanos, para el tratamiento de tumores en los pulmones y el sistema respiratorio, las diferencias en los mecanismos de acción y los perfiles de toxicidad entre las amplias clases de fármacos anticancerígenos, y las caracterizaciones conocidas hasta este momento hacen imposible predecir si un fármaco anticancerígeno particular será eficaz o tóxico basándose en resultados de inhalación previos con un fármaco diferente de un tipo diferente. Además, los informes previos usaban medios muy imprecisos para administrar fármacos y no eran constantes al administrar dosis medidas de fármacos de una manera distribuida uniformemente a todo el aparato respiratorio. La presente invención proporciona medios para predecir y  
65 seleccionar fármacos incluyendo los compuestos quimioterápicos altamente tóxicos, adecuados para el tratamiento por inhalación de enfermedad neoplásica y métodos para distribuir incluso dosis específicas medidas a las regiones preseleccionadas del aparato respiratorio.

Se ha demostrado ahora por los solicitantes que los fármacos citotóxicos anticancerígenos de múltiples clases tales como las antraciclinas (doxorubicina), agentes antimicrotúbulos tales como los alcaloides de la vinca (vincristina), y taxanos tales como paclitaxel pueden suministrarse directamente mediante inhalación sin provocar una toxicidad grave en el pulmón u otros órganos corporales. Este hallazgo es sorprendente, porque se sabe bien entre aquellos que administran citotoxinas tales como doxorubicina a pacientes, que este fármaco provoca una ulceración grave de la piel y de los tejidos subyacentes si se permite su administración fuera de una vena. Tras la extravasación el fármaco continúa afectando a los tejidos hasta el punto de que se ha requerido la amputación de las extremidades en las que se ha producido la extravasación. Esta toxicidad es tan grave que la información para el paciente de la doxorubicina (y algún otro fármaco vesicante similar) en la Physicians Desk Reference (Guía de referencia médica) contiene una "Advertencia de caja" ("Box Warning") con respecto a este peligro. Por tanto la presente invención proporciona una forma eficaz para administrar agentes quimioterápicos, incluyendo agentes altamente tóxicos tales como doxorubicina, mientras minimiza los principales efectos secundarios descritos anteriormente.

En particular, según la presente invención, se proporciona el uso de una dosis segura y eficaz de un fármaco anticancerígeno no encapsulado en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable para la preparación de una formulación para tratar una neoplasia en un paciente mediante inhalación, en el que el fármaco anticancerígeno se selecciona del grupo que consiste en epirubicina, daunorubicina, metoximorfolinodoxorubicina, cianomorfolinil doxorubicina, doxorubicina e idarubicina, y en el que el fármaco anticancerígeno se inhala en ausencia de perfluorocarbono.

La neoplasia que ha de tratarse es normalmente una neoplasia pulmonar, una neoplasia de cabeza y cuello, u otra neoplasia sistémica. El fármaco puede estar en la forma de un líquido, un polvo, un aerosol líquido, o un aerosol pulverizado. Normalmente el paciente es un mamífero tal como un animal doméstico o un ser humano. El vesicante intenso es una antraciclina y se selecciona del grupo que consiste en epirubicina, daunorubicina, metoximorfolinodoxorubicina, cianomorfolinil doxorubicina, doxorubicina o idarubicina. Las dosis humanas y animales típicas se proporcionan en las tablas y el texto a continuación.

Un quimioprotector reduce o elimina los efectos tóxicos en el paciente que son el resultado de administrar el fármaco antineoplásico altamente tóxico. Normalmente el quimioprotector reduce o elimina la toxicidad sistémica en el paciente, y/o reduce o elimina la toxicidad en el aparato respiratorio en el paciente. Normalmente la formulación incluye un quimioprotector tal como dexrazoxano (ICRF-187), mesna (ORG-2766), etiofos (WR2721), o una mezcla de los mismos. El quimioprotector puede administrarse antes, después, o durante la administración del fármaco antineoplásico. El fármaco antineoplásico usado con el quimioprotector es un vesicante intenso. Típico entre los fármacos con los que el quimioprotector es útil es la doxorubicina.

El fármaco se inhala en ausencia de perfluorocarbono.

Tras administrar una cantidad eficaz del fármaco antineoplásico al paciente mediante inhalación, puede administrarse al paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz del mismo y/o un fármaco antineoplásico diferente por vía parenteral. El paciente puede tratarse con uno o más tratamientos complementarios que incluyen radioterapia, inmunoterapia, terapia génica, tratamiento con fármaco quimioprotector.

Además, tras administrar una cantidad eficaz del fármaco antineoplásico al paciente mediante inhalación, puede administrarse al paciente una cantidad eficaz del mismo y/o un fármaco antineoplásico diferente mediante perfusión de órgano aislado. De nuevo, el paciente puede tratarse mediante uno o más tratamientos complementarios que incluyen radioterapia, inmunoterapia, terapia génica y tratamiento con fármaco quimioprotector.

Un método para tratar un paciente para una neoplasia pulmonar incluye las etapas de (1) seleccionar uno o más fármacos antineoplásicos eficaces para tratar la neoplasia y que tienen un tiempo de residencia en la mucosa pulmonar suficiente para ser eficaz en el tratamiento de la neoplasia pulmonar; y (2) administrar el/los fármaco(s) al paciente mediante inhalación en una forma no encapsulada. Normalmente cuando se inyectan por vía intradérmica 0,2 ml de al menos uno de los fármacos a ratas, en la concentración clínica para su uso parenteral en humanos: da como resultado una lesión que es mayor de 20 mm<sup>2</sup> de área catorce días tras la inyección intradérmica; y al menos el 50% de las ratas sometidas a prueba tienen estas lesiones.

Uno o más fármacos anticancerígenos altamente tóxicos no encapsulados se administran a un mamífero mediante inhalación, en los que al menos uno de los fármacos comprende un vesicante intenso.

Un aparato para tratar un paciente de una neoplasia mediante inhalación es una combinación de un nebulizador y la formulación para tratar una neoplasia.

Una máscara de inhalación para administrar aerosoles a un paciente comprende medios para encerrar la boca y nariz del paciente, que tiene un extremo abierto y un extremo cerrado, el extremo abierto adaptado para colocarse sobre la boca y nariz del paciente; orificios superior e inferior en el extremo cerrado adaptados para la inserción de un tubo de salida para la nariz y un tubo de inhalación para la boca; el tubo de salida para la nariz unido al orificio superior, adaptado para aceptar la respiración exhalada de la nariz del paciente; una válvula de paso único en el tubo para la nariz adaptada para permitir la exhalación pero no la inhalación; teniendo el tubo para la boca un extremo externo y uno interno, parcialmente insertados a través del orificio inferior, continuando el extremo interno hasta el final en la parte trasera de la boca del paciente, el tubo de inhalación cortado en un ángulo de modo que la parte inferior

## ES 2 285 743 T3

se extiende más hacia la boca del paciente que la parte superior y adaptado para ajustarse a la curvatura de la parte trasera de la boca del paciente; y un adaptador en forma de Y unido al extremo externo del tubo de inhalación para la boca. La máscara tendrá presente normalmente un vesicante intenso en el tubo de inhalación.

5 La figura 1 muestra el perfil temporal de la concentración del fármaco en plasma para el perro nº 101 que tiene doxorubicina administrada por vía intravenosa (i.v.) (círculos) y mediante la vía de inhalación pulmonar (IH) (cuadros). La escala Y vertical es la concentración de fármaco en el sistema circulatorio en ng/ml y la escala X horizontal es el tiempo tras el tratamiento en horas.

10 La figura 2 muestra el perfil temporal de la concentración del fármaco en plasma para el perro nº 102 que tiene doxorubicina administrada por vía intravenosa (i.v.) (círculos) y mediante la vía de inhalación pulmonar (IH) (cuadros). La escala Y vertical es la concentración de fármaco en el sistema circulatorio en ng/ml y la escala X horizontal es el tiempo tras el tratamiento en horas.

15 La figura 3 muestra el perfil temporal de la concentración del fármaco en plasma para el perro nº 103 que tiene doxorubicina administrada por vía intravenosa (i.v.) (círculos) y mediante la vía de inhalación pulmonar (IH) (cuadros). La escala Y vertical es la concentración de fármaco en el sistema circulatorio en ng/ml y la escala X horizontal es el tiempo tras el tratamiento en horas.

20 La figura 4 muestra un dibujo esquemático de la disposición del aparato de administración pulmonar que se usó para administrar fármaco a perros mediante inhalación para el ejemplo 3.

La figura 5 muestra un dibujo esquemático de la disposición del aparato de administración pulmonar que se usó para administrar dosis altas y dosis múltiples de fármaco a perros mediante inhalación para el ejemplo 4.

25 La figura 6 muestra un dibujo esquemático de detalles de una máscara útil para administrar fármacos mediante inhalación a mamíferos tales como un perro.

La figura 7 muestra un dibujo esquemático de un dispositivo portátil para la administración de fármacos anticancerígenos según la invención.

30 La administración de fármacos antineoplásicos mediante inhalación por la vía pulmonar es una alternativa atractiva a la administración de fármacos mediante diversos métodos inyectables, particularmente aquellos fármacos que se suministran con un programa de administración repetida o crónica. Un motivo de preocupación es la naturaleza tóxica de los fármacos particularmente aquellos que son citotóxicos tales como las clases representadas por los agente alquilante, taxanos, alcaloides de la vinca, complejos de platino, antraciclinas y otros que se consideran particularmente tóxicos especialmente cuando se administran fuera del sistema circulatorio.

40 En líneas generales, los inventores han descubierto que los fármacos antineoplásicos vesicantes altamente tóxicos pueden administrarse de manera eficaz a un paciente que necesite tratamiento de neoplasias o cánceres mediante inhalación. Esta vía es particularmente eficaz para el tratamiento de neoplasias o cánceres del sistema pulmonar porque los fármacos altamente tóxicos se administran directamente al sitio en el que se necesitan, proporcionando dosis regionales mucho mayores que las que pueden conseguirse mediante administración i.v. convencional. Tal como se usa en el presente documento el aparato respiratorio incluye las regiones bucal y nasofaríngea, traqueobronquial y pulmonar. La región pulmonar se define como que incluye los bronquios superiores e inferiores, bronquiólos, bronquiólos terminales, bronquiólos respiratorios y alvéolos.

50 Un beneficio importante del tratamiento por inhalación para neoplasias de cabeza, cuello y aparato respiratorio, es que la exposición al resto del cuerpo se controla tras la administración de dosis altas de fármaco y por consiguiente se ahorran muchos de los efectos secundarios adversos asociados con frecuencia a dosis altas de fármacos antineoplásicos altamente tóxicos administrados por vía sistémica, proporcionándose aún dosis significativamente aumentadas en el sitio del tumor. Estos efectos tóxicos incluyen por ejemplo: cardiotoxicidad, mielosupresión, trombocitopenia, toxicidad renal y toxicidad hepática que son con frecuencia potencialmente mortales. Los efectos tóxicos son con frecuencia tan graves que no es poco común que los pacientes mueran a consecuencia de los efectos de los fármacos administrados por vía sistémica más que a consecuencia de la enfermedad para la que se están tratando.

55 En líneas generales, los vesicantes incluyen agentes quimioterápicos que son tóxicos y normalmente provocan un daño de larga duración al tejido circundante si el fármaco se extravasa. Si se administra de manera inadvertida fuera de una vena, un vesicante tiene el potencial para provocar dolor, daño celular incluyendo celulitis, destrucción tisular (necrosis) con la formación de una úlcera o llaga de larga duración y esfacelando los tejidos que pueden ser extensos y requerir injerto de piel. En casos extremos, la extravasación de vesicantes tales como doxorubicina ha requerido la excisión quirúrgica del área afectada o amputación de la extremidad afectada. Los ejemplos de agentes quimioterápicos antineoplásicos que son vesicantes generalmente aceptados incluyen agentes alquilantes tales como mecloretamina, dactinomicina, mitramicina; inhibidores de la topoisomerasa II tales como bisantreno, doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, dactinomicina, amsacrina, epirubicina, daunorubicina e idarubicina; inhibidores de la tubulina tales como vincristina, vinblastina y vindesina; y estramustina. Una lista parcial de vesicantes se encuentra en la tabla 1.

## ES 2 285 743 T3

Además, los vesicantes incluyen fármacos que producen una lesión en ratas, en las que el tamaño de lesión promedio es mayor que aproximadamente 20 mm<sup>2</sup> en área, catorce días tras una inyección intradérmica de 0,2 ml del fármaco, y en las que el 50% o más de los animales tiene este tamaño de lesión. La concentración de fármaco para la inyección intradérmica es la concentración clínica recomendada por el fabricante para su uso en seres humanos, la dosis recomendada en la Physicians Desk Reference (Vademécum estadounidense), 1997 (o una versión más actual de esta referencia), u otro manual de fármacos para especialistas sanitarios. Si no hay ninguna recomendación del fabricante (por ejemplo porque el fármaco es nuevo) y no hay ninguna recomendación en la Physicians Desk Reference o manual de fármacos similar para especialistas sanitarios entonces puede usarse otra bibliografía médica actual. Si se recomienda más de una concentración clínica, se usa la concentración clínica más alta recomendada. Lesión tal como se usa en el presente documento significa una úlcera o llaga abierta o esfacelación de la piel con exposición del tejido subyacente.

Además se administran 0,2 ml de un fármaco anticancerígeno (vesicante) altamente tóxico a una dosis recomendada para seres humanos (tal como se trató anteriormente) por vía intradérmica a ratas a una concentración que provoca el tamaño de lesión mencionado anteriormente durante un periodo de tiempo más extenso. Es decir, las lesiones se mantienen por encima de aproximadamente 10 mm<sup>2</sup> hasta al menos 30 días en al menos el 50% o más de los animales.

Los no vesicantes normalmente también son irritantes y pueden provocar dolor, pero normalmente no dan como resultado úlceras o llagas de larga duración o esfacelación de los tejidos excepto en casos excepcionales. Los ejemplos incluyen agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, bleomicina (blenoxane), carmustina y dacarbazina; agentes de reticulación de ADN tales como tiotepa, cisplatino, melfalán (L-PAM); antimetabolitos tales como citarabina, fluorouracilo (5-FU), metotrexato (MTX), y mercaptopurina (6 MP); inhibidores de la topoisomerasa II tales como mitoxantrona; epipodofilotoxinas tales como etopósido (VP-16) y tenipósido (VM-26); agentes hormonales tales como estrógenos, glucocorticosteroides, progestinas, y antiestrógenos; y agentes diversos tales como asparraginas, y estreptozocina.

Se proporciona a continuación un listado de los materiales que se acepta normalmente que son vesicantes o no vesicantes como tabla 1 - Actividad de fármaco vesicante/no vesicante.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 285 743 T3

TABLA 1

| Actividad de fármaco vesicante/no vesicante |   |  |
|---|---|--|
| Clasificación                               | Vesicante                                 | No vesicante   |
| 5 Agentes alquilantes                       | Mecloretamina <sup>a,c,d,e*</sup>         | Ciclofosfamida (citoxano) <sup>b</sup>                     |
| 10  | Mitomicina-C <sup>a,c,c*</sup>            | Bleomicina (blenoxane) <sup>b,c</sup>                      |
|   | Dactinomicina <sup>d,c*</sup>             | Carmustina <sup>a,b,d</sup>                                |
| 15  | Mitramicina <sup>d</sup><br>(plicamicina) | Mitramicina <sup>a,b</sup><br>(plicamicina)                |
|   |   | Dacarbazina <sup>a,b,e</sup>                               |
| 20 Agentes reticulantes de ADN              |   | Tiotepa <sup>b</sup>                                       |
|   |   | Cisplatino <sup>b,c</sup>                                  |
| 25  |   | Melfalán (L-PALM) <sup>b</sup>                             |
|   | Antimetabolitos                           | Citarabina (ARA C) <sup>b</sup>                            |
| 30  |   | Fluorouracilo (5 FU) <sup>b,d,c</sup>                      |
|   |   | Metotrexato (MTX) <sup>b</sup>                             |
| 35  |   | Mercaptopurina (6 MP) <sup>b</sup>                         |
|   | Inhibidores de la topoisomerasa II        | Mitoxantrona <sup>b,c</sup><br>(antraceno)                 |
| 40  |   | Dactinomicina <sup>2,c</sup>                               |
|   |   | Esorubicina <sup>c</sup>                                   |
|   |   | Doxorubicina <sup>a,b,c,d,e*</sup><br>(antraciclina)       |
| 45  |   | Etopósido (VP-16) <sup>a,b,c</sup><br>(epipodofilotoxina)  |
|   |   | Tenipósido (VM-26) <sup>a,b,c</sup><br>(epipodofilotoxina) |
|   |   |  |
| 50  |   | Amsacrina <sup>a,c,c*</sup>                                |
|   |   | Epirubicina <sup>c,c*</sup>                                |
|   |   | Daunorubicina <sup>a,d,c*</sup>                            |
|   |   | Idarubicina <sup>a,c*</sup>                                |
| 55  |   | Antraciclinas liposomales <sup>e</sup>                     |
|   | Agentes hormonales                        | Estrógenos <sup>b</sup>                                    |
| 60  |   | Glucocorticosteroides <sup>b</sup>                         |
|   |   | Progestinas <sup>b</sup>                                   |
|   |   | Antiestrógenos <sup>b</sup>                                |
| 65  | Inhibidores de la tubulina                |  |
|   |   | Vinblastina <sup>a,,d,e*</sup>                             |

ES 2 285 743 T3

|   |                                 |   |
|---|---------------------------------|---|
|   | Vincristina <sup>a, d, e*</sup> |   |
|   | Vinorelbina <sup>e*</sup>       |   |
| 5   | Vindesina <sup>a, e*</sup>      |   |
|   | Paclitaxel <sup>c,</sup>        | Paclitaxel <sup>e, f</sup>              |
| 10  | Varios                          | Asparraginasas <sup>b</sup><br>(enzima) |
|   |                                 | Aclacinomicina <sup>e</sup>             |
|   |                                 | Estreptozocina <sup>a, b</sup>          |
| 15  |                                 | Menogarilo <sup>e</sup>                 |
| <p>a - según la patente estadounidense 5.602.112</p> <p>b - Dorr, R. T. <i>et al</i>, Lack of Experimental Vesicant Activity for the Anticancer Agents Cisplatin, Melphalan, and Mitoxantrone, <i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i>, vol. 16, 1986, págs. 91-94</p> <p>20 c - según Bicher, A. <i>et al</i>, Infusion Site Soft-Tissue Injury After Paclitaxel Administration, <i>Cancer</i>, vol. 76, n° 1, 1 de julio de 1995, págs. 116-120</p> <p>25 d - Rudolph, R. <i>et al</i>; Etiology and Treatment of Chemotherapeutic Agent Extravasation Injuries: A Review; <i>Journal of Clinical Oncology</i>; vol. 5; n° 7; julio de 1987; págs. 1116-1126</p> <p>30 e - Bertelli, G., Prevention and Management of Extravasation of Cytotoxic Drugs, <i>Drug Safety</i>, 12(4) 1995; págs. 245-255. Se ha notificado que los fármacos enumerados al menos en un caso, o bien clínica o bien experimentalmente, provocan necrosis tisular tras una extravasación accidental. Símbolo: * =</p> <p>35 vesicantes, fármacos con el mayor potencial de daño tisular localizado tras la extravasación</p> <p>40 f - Cancer, R. T., <i>Communications</i>, Autor Reply, <i>Cancer</i>, pág. 226</p> <p>45</p> <p>50</p> |                                 |   |

55 La presente invención usa fármacos antineoplásicos altamente tóxicos que tienen actividad vesicante similar o mayor que aquellos que se han sometido a prueba en animales mediante inhalación hasta la fecha, y usa fármacos antineoplásicos tóxicos gravemente vesicantes que tienen actividad vesicante mayor que aquellos representados por 5-FU, arabinósido de  $\beta$ -citosina (Ara-C, citarabina), mitomicina-C, y cisplatino. Con respecto al último, un fármaco altamente tóxico representado por la clase antraciclinas (de los que la doxorubicina está entre los más tóxicos), se ha administrado mediante inhalación a un paciente que necesita tratamiento de neoplasias. Pueden suministrarse vesicantes distintos de la doxorubicina a pacientes mediante inhalación. Con respecto al último, fármacos altamente tóxicos representados por las clases alcaloides de la vinca, y taxanos, que tienen altas toxicidades similares, se han administrado mediante inhalación a un paciente que necesita tratamiento de neoplasias. Algunos fármacos antineoplásicos que no son vesicantes pueden administrarse mediante inhalación a un paciente que necesita tratamiento de neoplasias. Hay formulaciones y métodos para aplicar los fármacos altamente tóxicos mencionados anteriormente a un paciente que necesita tratamiento de neoplasias pulmonares mediante inhalación.

60

65



## Ejemplo de referencia 1

Este ejemplo de referencia ilustra y confirma la toxicidad y la actividad vesicante/no vesicante de varios fármacos antineoplásicos. Se investigaron las actividades vesicantes de trece fármacos anticancerígenos (véase el listado en la tabla 2 de a continuación). La doxorubicina se ha considerado tradicionalmente un vesicante (véase la tabla 1). El paclitaxel se ha considerado previamente un no vesicante, pero la bibliografía reciente ha abogado por su clasificación como un vesicante. Algunos de los fármacos restantes se han considerado tradicionalmente vesicantes y otros no vesicantes (tabla 1). Se eligió el día catorce tras la inyección como el tiempo para la comparación de la actividad vesicante, porque las lesiones provocadas por los no vesicantes deben haberse reducido significativamente mientras que las lesiones provocadas por los vesicantes deben ser todavía grandes. Se usó solución salina estéril (0,9%) para inyección USP, pH 4,5-7,0, o agua estéril para inyección, según fuera apropiado, para reconstituir los fármacos.

Los fármacos usados para las pruebas de actividad vesicante se identifican tal como sigue: doxorubicina (Adriamicina PFS), un líquido rojo en viales de vidrio, no fue necesaria ninguna formulación; cisplatino (Platinol-AQ™), un líquido en viales de vidrio, no fue necesaria ninguna formulación; paclitaxel (Taxol™), un líquido en viales de vidrio, formulado con solución salina; fluorouracilo, un líquido amarillo transparente en viales de vidrio, no fue necesaria ninguna formulación; citarabina (Cytosar-U™), un polvo blanco en viales de vidrio, formulado con agua; 9-aminocamptotecina (suspensión coloidal de 9-AC), un polvo amarillo en viales de vidrio, formulado con agua; ciclofosfamida (Cytosan™), un polvo amarillo en viales de vidrio, formulado con una mezcla de solución salina/agua; carboplatino (Paraplatin™), un polvo blanco en viales inyectables, formulado con solución salina; etopósido (VePesid™), un líquido transparente en viales de vidrio, formulado con solución salina; bleomicina (bleomicina sulfato, USP), un comprimido en polvo liofilizado en viales de vidrio, formulado con solución salina; vincristina (vincristina sulfato), un líquido inyectable en viales de inyección, no fue necesaria ninguna formulación; vinorelbina tartrato (Navelbine™), un líquido transparente en viales de vidrio, diluido con agua según la instrucciones del envase; y mitomicina (Mutamycin™), un polvo cristalino gris en botellas ámbar de vidrio, formulado con agua. Todos estos fármacos se reconstituyeron siguiendo métodos convencionales y conocidos recomendados por los fabricantes.

Las pruebas para determinar la actividad vesicante se llevaron a cabo usando ratas Sprague Dawley (de 7-8 semanas de edad que tenían 150-200 g de peso corporal). Cada una recibió una única inyección intradérmica del fármaco de prueba a la concentración clínica recomendada (enumerada a continuación en la tabla 2) en el dorso derecho. Aproximadamente 24 horas antes de la administración, se eliminó el pelo del dorso usando una maquinilla y un agente depilatorio. Cada inyección de 0,2 ml se suministró con una jeringa de 1 ml y una aguja de calibre 27. Todas las disoluciones de fármaco eran o bien isotónicas o ligeramente hipertónicas.

TABLA 2

| Formulaciones administradas para pruebas vesicantes |                              |
|---|------------------------------|
| Formulación de prueba                               | Concentración de formulación |
| 1 Doxorubicina                                      | 2 mg/ml                      |
| 2 Platinol  | 1 mg/ml                      |
| 3 Paclitaxel  | 1,2 mg/ml                    |
| 4 Fluorouracilo                                     | 50 mg/ml                     |
| 5 Citarabina  | 100 mg/ml                    |
| 6 9-aminocamptotecina                               | 100 µg/ml                    |
| 7 Ciclofosfamida                                    | 20 mg/ml                     |
| 8 Carboplatino                                      | 10 mg/ml                     |
| 9 Etopósido   | 0,4 mg/ml                    |
| 10 Bleomicina                                       | 20 unidades/ml               |
| 11 Vincristina                                      | 1 mg/ml                      |
| 12 Vinorelbina                                      | 3 mg/ml                      |
| 13 Mitomicina-C                                     | 0,5 mg/ml                    |

La tabla 3 de a continuación es una tabulación de los tamaños de lesión resultantes que se desarrollaron a partir de inyecciones intradérmicas de los fármacos anteriores. Los tamaños de lesión se midieron tal como se trata más completamente a continuación.

Tabla 3. Mediciones de tamaño de lesión individuales (mm<sup>2</sup>) (parte 1 de 3) (véase el texto para una explicación de las mediciones)

| Animal número | Fármaco de prueba | Día de la prueba (tras la inyección) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |    |
|---------------|-------------------|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|
|               |                   | 6                                    | 8    | 10   | 13   | 15   | 17   | 20   | 22   | 24   | 27   | 29   | 31   | 34   | 36   | 38   | 41 |
| 101           | Doxorubicina      | -                                    | 21,4 | 33,9 | 57,0 | 42,9 | 34,0 | 35,4 | 27,2 | 32,2 | 31,7 | 17,1 | 8,3  | 6,3  | 6,7  | 4,5  |    |
| 102           | Doxorubicina      | -                                    | 18,8 | 23,5 | 10,9 | 12,9 | 9,7  | 10,2 | 9,9  | 11,8 | 10,5 | 10,2 | 2,8  | -    | -    | -    |    |
| 103           | Doxorubicina      | -                                    | 36,5 | 58,0 | 82,9 | 45,5 | 37,7 | 28,1 | 26,9 | 21,0 | 23,9 | 18,6 | 12,5 | 10,3 | 7,6  | 6,1  |    |
| 104           | Doxorubicina      | -                                    | 44,6 | 27,3 | 33,6 | 17,7 | 21,7 | 28,1 | 19,5 | 16,6 | 16,1 | 18,9 | 9,0  | 5,1  | 4,5  | 4,0  |    |
| 105           | Doxorubicina      | -                                    | 33,9 | 35,2 | 33,3 | 35,1 | 29,4 | 30,2 | 29,7 | 25,0 | 24,4 | 24,8 | 24,0 | 24,5 | 21,6 | 22,0 |    |
| 106           | Doxorubicina      | -                                    | 30,6 | 43,2 | 32,2 | 35,2 | 34,4 | 29,2 | 30,2 | 15,5 | 16,0 | 15,4 | 14,5 | 14,8 | 14,3 | 5,2  |    |
| 107           | Doxorubicina      | -                                    | 26,1 | 39,7 | 38,6 | 33,8 | 31,3 | 25,0 | 22,0 | 21,6 | 19,8 | 22,4 | 21,5 | 21,0 | 18,4 | 18,9 |    |
| 111           | Platinol          | 26,9                                 | 18,7 | 18,0 | 11,8 | 21,2 | 17,1 | 6,9  | 1,5  | 1,0  | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 112           | Platinol          | 35,5                                 | 20,3 | 20,8 | 15,5 | 16,1 | 16,2 | 16,5 | 4,1  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 113           | Platinol          | 15,3                                 | 15,8 | 14,6 | 10,1 | 9,1  | 9,0  | 8,3  | 2,9  | 2,6  | 1,7  | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 114           | Platinol          | 17,2                                 | 11,3 | 13,2 | 9,7  | 9,2  | 10,3 | 10,5 | 9,1  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 115           | Platinol          | 26,8                                 | 25,0 | 14,8 | 21,8 | 18,0 | 15,0 | 16,0 | 16,0 | 2,1  | 1,7  | 1,4  | -    | -    | -    | -    |    |
| 116           | Platinol          | 21,8                                 | 20,7 | 12,2 | 11,8 | 12,9 | 12,6 | 8,4  | 10,8 | 8,5  | 8,4  | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 117           | Platinol          | 24,9                                 | 21,3 | 16,7 | 15,1 | 16,4 | 14,8 | 14,3 | 12,2 | 12,5 | 2,8  | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 121           | Taxol             | 23,7                                 | 21,6 | 21,2 | 18,9 | 3,5  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 122           | Taxol             | 37,3                                 | 30,1 | 26,1 | 25,2 | 21,8 | 21,7 | 5,6  | 2,1  | 1,8  | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 123           | Taxol             | 7,9                                  | 5,9  | 4,3  | 1,1  | 1,2  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 124           | Taxol             | 43,2                                 | 36,9 | 32,9 | 30,6 | 29,0 | 28,5 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 125           | Taxol             | 38,4                                 | 34,6 | 28,6 | 22,1 | 5,9  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 126           | Taxol             | 69,5                                 | 59,5 | 53,3 | 53,3 | 42,9 | 5,2  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 127           | Taxol             | 45,9                                 | 23,1 | 16,1 | 14,3 | 8,4  | 5,0  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 131           | Fluorouracilo     | 29,0                                 | 19,9 | 13,5 | 11,2 | 14,3 | 11,6 | 8,3  | 2,0  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 132           | Fluorouracilo     | 17,1                                 | 16,2 | 11,8 | 3,0  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 133           | Fluorouracilo     | 27,0                                 | 23,8 | 17,4 | 17,6 | 17,9 | 0,5  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |
| 134           | Fluorouracilo     | 21,9                                 | 18,9 | 17,0 | 6,7  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    |    |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Animal número | Fármaco de prueba   | Día de la prueba (tras la inyección) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |    |    |
|---------------|---------------------|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|----|----|
|               |                     | 6                                    | 8    | 10   | 13   | 15   | 17   | 20   | 22   | 24   | 27   | 29   | 31   | 34   | 36  | 38 | 41 |
| 135           | Fluouracilo         | 20,5                                 | 27,5 | 21,4 | 4,5  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 136           | Fluouracilo         | 23,5                                 | 14,0 | 10,1 | 9,5  | 8,0  | 7,8  | 1,8  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 137           | Fluouracilo         | 20,5                                 | 7,0  | 6,2  | 4,8  | 4,6  | 3,8  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 151           | 9-aminocamptotecina | 21,8                                 | 15,8 | 16,0 | 14,5 | 9,0  | 19,9 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 152           | 9-aminocamptotecina | 8,6                                  | 4,4  | 5,4  | 3,7  | 4,0  | 3,6  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 153           | 9-aminocamptotecina | 4,4                                  | 2,6  | 2,9  | 1,3  | 1,1  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 154           | 9-aminocamptotecina | 23,8                                 | 21,9 | 20,9 | 19,8 | 15,5 | 18,6 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 155           | 9-aminocamptotecina | 12,5                                 | 7,9  | 10,0 | 9,6  | 9,9  | 0,6  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 156           | 9-aminocamptotecina | 12,6                                 | 10,4 | 5,8  | 4,6  | 3,1  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 157           | 9-aminocamptotecina | 12,5                                 | 7,8  | 5,2  | 3,7  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 161           | Ciclofosfamida      | 16,4                                 | 13,6 | 11,3 | 9,4  | 8,3  | 8,6  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 162           | Ciclofosfamida      | 35,1                                 | 33,8 | 23,2 | 3,5  | 1,4  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 163           | Ciclofosfamida      | 25,8                                 | 18,9 | 21,0 | 19,3 | 17,2 | 17,2 | 12,1 | 12,5 | 14,0 | 7,8  | 2,4  | -    | -    | -   | -  | -  |
| 165           | Ciclofosfamida      | 19,4                                 | 18,2 | 17,9 | 17,4 | 16,6 | 15,9 | 13,2 | 12,2 | 12,7 | 7,5  | 1,8  | 1,5  | -    | -   | -  | -  |
| 166           | Ciclofosfamida      | 31,8                                 | 33,8 | 25,4 | 23,9 | 11,9 | 2,2  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 167           | Ciclofosfamida      | 25,2                                 | 19,7 | 19,1 | 19,3 | 18,9 | 18,9 | 17,4 | 14,6 | 15,6 | 4,1  | 2,0  | -    | -    | -   | -  | -  |
| 171           | Carboplatino        | 16,2                                 | 17,3 | 12,2 | 10,9 | 10,4 | 8,1  | 4,6  | 0,8  | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 172           | Carboplatino        | 9,0                                  | 5,1  | 21,9 | 17,5 | 7,6  | 4,1  | 5,2  | 6,2  | 5,9  | 5,2  | 3,2  | 2,6  | -    | -   | -  | -  |
| 173           | Carboplatino        | 24,8                                 | 23,4 | 17,7 | 20,5 | 18,5 | 16,0 | 8,6  | 3,4  | 0,8  | 0,6  | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 174           | Carboplatino        | 31,9                                 | 23,1 | 18,2 | 24,2 | 27,0 | 19,4 | 15,5 | 13,1 | 11,2 | 4,0  | 1,5  | -    | -    | -   | -  | -  |
| 175           | Carboplatino        | 20,5                                 | 24,5 | 22,1 | 13,4 | 20,4 | 16,8 | 5,4  | 4,9  | 1,8  | 1,2  | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 177           | Carboplatino        | 42,9                                 | 39,1 | 30,1 | 31,7 | 32,7 | 32,6 | 35,4 | 34,7 | 34,6 | 23,9 | 25,2 | 25,7 | 19,2 | 0,6 | -  | -  |
| 181           | Etopósido           | 21,1                                 | 15,0 | 11,2 | 9,2  | 9,8  | 9,0  | 2,9  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 182           | Etopósido           | -                                    | -    | 3,8  | 2,4  | 2,0  | 1,7  | 1,1  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 183           | Etopósido           | 1,3                                  | 4,6  | 3,1  | 2,9  | 3,8  | 1,2  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |
| 184           | Etopósido           | -                                    | 9,6  | 4,7  | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -    | -   | -  | -  |

| Animal número | Fármaco de prueba | Día de la prueba (tras la inyección) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |  |  |  |  |
|---------------|-------------------|--------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|--|--|
|               |                   | 6                                    | 8     | 10    | 13    | 15    | 17    | 20    | 22    | 24    | 27    | 29    | 31    | 34    | 36    | 38    | 41    |  |  |  |  |
| 185           | Etopósido         | 5,9                                  | 6,0   | 6,0   | 2,6   | 2,1   | 2,0   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 186           | Etopósido         | 10,6                                 | 14,1  | 7,7   | 6,6   | 8,4   | 3,8   | 1,7   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 187           | Etopósido         | 6,5                                  | 10,0  | 9,3   | 5,3   | 5,4   | 5,1   | 3,5   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 191           | Bleomicina        | 8,2                                  | 5,1   | 8,8   | 2,2   | 1,6   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 192           | Bleomicina        | 21,1                                 | 15,3  | 10,8  | 16,3  | 3,8   | 1,3   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 193           | Bleomicina        | 23,5                                 | 18,9  | 15,4  | 13,8  | 5,5   | 1,3   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 194           | Bleomicina        | -                                    | 5,0   | 3,2   | 1,0   | 2,3   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 195           | Bleomicina        | 7,7                                  | 6,5   | 6,7   | 6,5   | 7,0   | 3,2   | 1,3   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 196           | Bleomicina        | 13,4                                 | 7,8   | 6,8   | 7,2   | 6,6   | 0,7   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 197           | Bleomicina        | 27,0                                 | 27,0  | 26,0  | 25,2  | 26,0  | 24,0  | 1,0   | 0,6   | -     | 0,4   | -     | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 202           | Vincristina       | -                                    | -     | 469,0 | 307,0 | 227,7 | 160,5 | 109,2 | 93,3  | 93,6  | 83,6  | 67,2  | 57,9  | 47,5  | 40,3  | 40,2  | 34,0  |  |  |  |  |
| 203           | Vincristina       | -                                    | -     | -     | 165,3 | 158,5 | 67,0  | 29,7  | 28,6  | 24,7  | 21,1  | 22,0  | 22,8  | 27,5  | 30,6  | 21,2  | 13,8  |  |  |  |  |
| 205           | Vincristina       | -                                    | -     | -     | 130,4 | 136,2 | 111,6 | 76,1  | 61,5  | 58,0  | 42,0  | 26,5  | 18,1  | 12,6  | 5,3   | 4,2   | 1,3   |  |  |  |  |
| 206           | Vincristina       | -                                    | -     | 145,6 | 96,9  | 81,6  | 96,1  | 66,7  | 59,2  | 51,3  | 13,0  | 7,2   | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |
| 211           | Vinorelbina       | -                                    | 16,8  | 421,7 | 315,2 | 289,7 | 274,6 | 250,8 | 200,8 | 170,8 | 159,1 | 237,2 | 243,6 | 243,1 | 219,4 | 180,6 | 149,0 |  |  |  |  |
| 212           | Vinorelbina       | -                                    | 436,7 | 422,1 | 426,5 | 408,5 | 347,6 | 316,8 | 298,8 | 292,4 | 282,0 | 251,0 | 81,3  | 82,0  | 83,8  | 45,8  | 17,2  |  |  |  |  |
| 213           | Vinorelbina       | -                                    | 402,2 | 429,0 | 352,6 | 323,4 | 372,9 | 366,3 | 311,6 | 312,1 | 299,2 | 302,3 | 294,0 | 102,7 | 137,7 | 212,1 | 192,1 |  |  |  |  |
| 214           | Vinorelbina       | -                                    | 322,1 | 261,6 | 283,6 | 293,9 | 241,7 | 227,0 | 221,9 | 227,2 | 105,0 | 86,1  | 72,5  | 65,3  | 71,4  | 52,5  | 62,0  |  |  |  |  |
| 215           | Vinorelbina       | -                                    | 297,0 | 277,8 | 269,7 | 225,3 | 204,2 | 82,5  | 69,8  | 67,8  | 40,0  | 28,4  | 31,9  | 17,4  | 19,2  | 14,0  | 14,5  |  |  |  |  |
| 216           | Vinorelbina       | -                                    | 348,3 | 325,1 | 308,1 | 288,9 | 297,0 | 278,7 | 255,9 | 269,3 | 255,8 | 134,9 | 103,7 | 61,2  | 95,7  | 123,2 | 108,2 |  |  |  |  |
| 217           | Vinorelbina       | -                                    | 275,1 | 309,6 | 272,1 | 249,0 | 217,1 | 208,1 | 209,3 | 190,7 | 175,5 | 173,2 | 172,0 | 173,4 | 157,3 | 187,7 | 155,5 |  |  |  |  |
| 221           | Mitomomicina      | 45,0                                 | 46,8  | 47,5  | 77,0  | 48,2  | 38,8  | 45,4  | 41,6  | 40,3  | 28,6  | 9,6   | 6,4   | 4,1   | 0,7   | -     | -     |  |  |  |  |
| 222           | Mitomomicina      | 50,4                                 | 50,4  | 49,6  | 41,9  | 45,1  | 34,8  | 42,0  | 46,2  | 9,9   | 9,3   | 7,5   | -     | -     | -     | -     | -     |  |  |  |  |

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

| Número de animal | Fármaco de prueba | Día de la prueba (tras la inyección) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------|-------------------|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                  |                   | 6                                    | 8    | 10   | 13   | 15   | 17   | 20   | 22   | 24   | 27   | 29   | 31   | 34   | 36   | 38   | 41   |
| 223              | Mitomicina        | 98,3                                 | 73,0 | 79,1 | 79,8 | 71,0 | 64,6 | 66,0 | 28,5 | 17,6 | 24,3 | 28,2 | 1,1  | -    | -    | -    | -    |
| 224              | Mitomicina        | 58,2                                 | 82,4 | 62,6 | 78,8 | 73,3 | 66,1 | 53,9 | 36,9 | 32,9 | 31,2 | 19,8 | 16,8 | 15,5 | 16,8 | 21,0 | 25,6 |
| 225              | Mitomicina        | 28,1                                 | 24,2 | 28,0 | 19,8 | 29,8 | 23,0 | 12,8 | 13,2 | 11,9 | 8,5  | 6,6  | 7,2  | 2,0  | 1,5  | -    | -    |
| 226              | Mitomicina        | 61,3                                 | 53,3 | 59,9 | 49,7 | 48,9 | 38,0 | 39,5 | 42,1 | 40,6 | 23,0 | 5,6  | 4,8  | 4,6  | 4,6  | 1,2  | -    |
| 227              | Mitomicina        | 36,0                                 | 35,8 | 37,8 | 37,8 | 39,7 | 33,8 | 31,1 | 13,9 | 10,9 | 7,9  | 8,1  | 2,9  | -    | -    | -    | -    |

## ES 2 285 743 T3

Los resultados fueron tal como sigue:

1. Se observaron abrasiones del cuerpo dorsal en una mayoría de animales para todos los fármacos excepto la citarabina.
  2. Se observó alopecia del cuerpo dorsal para doxorubicina (3/7), paclitaxel (7/7), y fluorouracilo (7/7), etopósido (7/7), bleomicina (7/7), vincristina (2/7), vinorelbina (7/7), y mitomicina-C (mutomicina) (4/7).
  3. Se observó alteración del color de la piel alrededor del sitio de inyección para doxorubicina, vincristina, vinorelbina y mitomicina-C.
  4. Se observó un pelaje áspero en fluorouracilo (1/7), vincristina (4/7) y vinorelbina (2/7).
  5. Se observaron efectos sistémicos sólo para vincristina. Hubo que eliminar tres animales de las pruebas debido a su mal estado.
  6. Se observó un ligero edema para todos los grupos. Se observó un edema moderado en animales tratados con doxorubicina, vincristina, vinorelbina y mitomicina-C. Se observó un edema grave sólo en animales tratados con vinorelbina y vincristina.
  7. Se observó un eritema grave para todos los fármacos excepto para cisplatino (platíno) y citarabina.
  8. Se observaron lesiones dérmicas para todos los fármacos excepto para citarabina. La mayoría de las lesiones aparecieron entre los 6 y 10 y fueron máximos en tamaño durante los primeros siete días, y después disminuyeron gradualmente en tamaño. Doxorubicina, vincristina, vinorelbina y mitomicina-C fueron los únicos fármacos que provocaron lesiones que duraron hasta la finalización de la prueba en el día 41. Sin embargo, para la mitomicina-C sólo un animal de siete tenía todavía lesiones al final de la prueba. Se determinó que una rata (n° 123) a la que se inyectó con paclitaxel (taxol) no había recibido una inyección intradérmica apropiada y no se usó en los resultados.
- Se determinó que las lesiones dérmicas en el sitio de inyección eran la mejor y más objetiva medición y factor pronóstico de actividad vesicante para un fármaco. Se cuantificó el tamaño de lesión mediante mediciones en micrómetros de los dos diámetros perpendiculares más grandes y los dos valores multiplicados para dar un área de lesión en mm<sup>2</sup>. Las lesiones se evaluaron regularmente y se puntuaron tal como se muestra en la tabla 3.
- Un vesicante tal como se determina mediante los métodos usados en el presente documento se define como que provoca una lesión de al menos aproximadamente 20 mm<sup>2</sup>, en al menos una mitad de los animales, dos semanas tras la inyección (día 15 en la tabla 3). La tabla 3 muestra que doxorubicina, paclitaxel, carboplatino, vincristina, vinorelbina y mitomicina-C cumplen estos criterios. Cisplatino, etopósido, bleomicina, citarabina, ciclofosfamida, fluorouracilo y 9-aminocamptotecina se categorizan por tanto como no vesicantes.
- Un vesicante moderado tal como se determina mediante los métodos usados en el presente documento se define como que provoca una lesión de al menos aproximadamente 20 mm<sup>2</sup>, en al menos una mitad de los animales, dos semanas tras la inyección (día 15 en la tabla 3), pero menos de la mitad de los animales tendrá lesiones mayores de aproximadamente 10 mm<sup>2</sup> 30 días tras la inyección (día 31 en la tabla 3). Los datos de la tabla 3 muestran que paclitaxel, carboplatino y mitomicina-C cumplen estos criterios. De éstos, se ha determinado que mitomicina-C muestra una toxicidad pulmonar sustancial.
- Un vesicante intenso tal como se determina mediante los métodos usados en el presente documento se define como que provoca una lesión de al menos aproximadamente 20 mm<sup>2</sup>, en al menos una mitad de los animales, dos semanas tras la inyección (día 15 en la tabla 3), y al menos una mitad de los animales tendrá lesiones mayores de aproximadamente 10 mm<sup>2</sup>, 30 días tras la inyección (día 31 en la tabla 3). La tabla 3 muestra que doxorubicina, vincristina y vinorelbina cumplen estos criterios.
- Sorprendentemente se ha encontrado ahora que los vesicantes intensos pueden usarse para el tratamiento por inhalación contra el cáncer tal como se revela en la discusión y ejemplos a continuación.
- Los fármacos antineoplásicos que son altamente tóxicos de la presente invención son las antraciclinas (es decir doxorubicina, epirubicina, idarubicina, metoxi-morfolinodoxorubicina, daunorubicina y cianomorfolinil doxorubicina). Estos compuestos se describen adicionalmente a continuación.
- Hay formulaciones y métodos para aplicar una selección apropiada de fármacos altamente tóxicos que son eficaces para tratar la neoplasia o cáncer, que se aplican mediante inhalación y que permanecen en el sistema pulmonar durante un tiempo suficiente para aumentar la exposición de la neoplasia al fármaco, permitiendo aún una reducción y/o exposición sistémica controlada del fármaco, y proporcionan un tratamiento más eficaz de neoplasias pulmonares.
- Es posible administrar fármacos antineoplásicos por la vía pulmonar como un medio para proporcionar un tratamiento sistémico de tumores distantes. Los inventores han demostrado que para fármacos seleccionados puede usarse la inhalación como una vía de administración no invasiva sin provocar una toxicidad significativa en el aparato respira-

torio. Esto contrasta con la técnica anterior que usaba la inhalación para el tratamiento de enfermedades en el sistema respiratorio.

5 Tal como se usa en el presente documento el término paciente incluye un mamífero incluyendo, pero sin limitarse a, ratones, ratas, gatos, caballos, perros, vacas, ovejas, simios, monos, cabras, camellos, otros animales domésticos y por supuesto seres humanos.

10 La administración mediante inhalación tal como se usa en el presente documento incluye la administración respiratoria de fármacos como o bien aerosoles líquidos o aerosoles pulverizados suspendidos en un gas tal como aire u otro gas portador no reactivo que se inhala por un paciente. Fármaco no encapsulado tal como se usa en el presente documento significa que el fármaco antineoplásico no está encerrado dentro de un liposoma, o dentro de una matriz polimérica, o dentro de una vaina de cierre. El término fármaco encapsulado significa que el fármaco antineoplásico está encerrado dentro de un liposoma, dentro de una matriz polimérica, o dentro de una vaina de cierre. Sin embargo, en algunas realizaciones el fármaco antineoplásico puede acoplarse a diversas moléculas aunque no esté todavía encerrado en un liposoma, matriz o vaina tal como se trata adicionalmente a continuación.

15 En otras realizaciones de la invención los fármacos antineoplásicos descritos en el presente documento pueden acoplarse con otras moléculas mediante enlaces éster. Las enzimas presentes en el sistema respiratorio escinden posteriormente los enlaces éster. Un fin de acoplar los fármacos antineoplásicos mediante un enlace éster es aumentar el tiempo de residencia del fármaco antineoplásico en el sistema pulmonar. Se consigue un aumento del tiempo de residencia mediante: en primer lugar, un aumento en el peso molecular debido a la molécula unida; en segundo lugar, mediante la elección apropiada de una molécula acoplada; en tercer lugar, otros factores tales como por ejemplo carga, solubilidad, forma, tamaño de partícula del aerosol administrado, y la unión a proteína puede modificarse y usarse para alterar la difusión del fármaco. Las moléculas útiles para la esterificación con el fármaco incluyen agregados de 25 alfa-hidroxilo y oligómeros de los mismos, vitaminas tales como vitaminas A, C, E y ácido retinoico, otros retinoides, ceramidas, ácidos grasos saturados o insaturados tales como ácido linoleico y glicerina. Las moléculas preferidas para la esterificación son aquellas presentes de forma natural en la zona de deposición del fármaco activo en el aparato respiratorio.

30 Como una demostración de la prueba de concepto, se usó doxorubicina en una serie de pruebas. Se eligió la doxorubicina como agente de prueba inicial ya que es uno de los vesicantes más citotóxicos y potentes de todos los agentes antineoplásicos considerados en la realización amplia (administración pulmonar de fármacos antineoplásicos) de la presente invención. Basándose en el resultado positivo de estos estudios de prueba de concepto, se sometieron a prueba simultáneamente fármacos anticancerígenos de otras clases principales. Los resultados mostraron de manera constante que usando el enfoque y los métodos descritos en el presente documento el fármaco podía administrarse de manera segura y eficaz mediante inhalación. En los ejemplos 1 y 2 de a continuación, se administró doxorubicina a tres perros (beagles) mediante la vía de administración tanto pulmonar como intravenosa. Se les suministró a los 35 perros una dosificación clínicamente eficaz del fármaco y se midió la cantidad del fármaco que aparecía en el sistema sanguíneo.

40 Se usó un fármaco antineoplásico de antraciclina, una sal de doxorubicina, doxorubicina HCl, disponible de Farmitalia Carlo Erba (ahora Pharmacia & Upjohn), Milán, Italia, en algunos de los ejemplos en el presente documento. La formulación líquida que se administró a los perros mediante inhalación de un aerosol se obtuvo mezclando doxorubicina clorhidrato con una mezcla de etanol/agua a una concentración de doxorubicina de aproximadamente 15- 45 25 mg/ml. Normalmente se prefieren las disoluciones de etanol al 5-75% etanol. Las razones de agua/etanol pueden ajustarse para seleccionar la concentración deseada de doxorubicina y el tamaño de partícula deseado del aerosol.

#### Ejemplo 1

50 Se usaron tres perros beagle adultos, machos, en las pruebas. Los perros (denominados perro 101, 102, y 103) tenían pesos corporales de 10,66, 10,24, y 10,02 kg respectivamente. Tal como se usa en el presente documento "m<sup>2</sup>" usado solo con referencia a una dosis se refiere a metros cuadrados en cuanto al área de superficie corporal de un paciente o animal tratado, en otros momentos se califica en cuanto al área superficial pulmonar. Se les suministró a los perros un tratamiento por infusión i.v. lento del fármaco de antraciclina doxorubicina HCl a la dosis clínica inicial 55 recomendada (para perros) de 20 mg/m<sup>2</sup> o 1 mg/kg de peso corporal. Se administró una disolución de fármaco 1 mg/ml a una velocidad de 2,0 ml/kg/h durante 30 minutos. El intervalo de infusión de 30 minutos simulaba la relación de exposición tiempo/dosis del grupo de inhalación en el ejemplo 2 a continuación. Se tomó una serie de muestras de sangre para caracterizar la farmacocinética i.v. a una dosis previa, 2, 5, 10, 30, 60, 90 minutos y 2, 4, 6, 12, 18, y 36 horas tras la dosificación. Se tomaron muestras de sangre adicionales para evaluaciones de patología clínica en los 60 días 3 y 7 del tratamiento i.v. Los cambios en la química sanguínea y hematología fueron tal como se esperaban con administración de de doxorubicina HCl a estas dosis.

#### Ejemplo 2

65 Se dejó a los tres perros usados en el ejemplo un periodo de lavado de 1 semana antes de someterse a una exposición al fármaco de antraciclina doxorubicina HCl mediante inhalación. Los perros se aclimataron a llevar máscaras para la administración del aerosol antes del tratamiento. Se expuso a los perros a una concentración de fármaco en aerosol suficiente para depositar una dosis total de aproximadamente 10 mg (1 mg/kg). Basándose en modelos de dosimetría

## ES 2 285 743 T3

de aerosol, se depositó aproximadamente una mitad de esta dosis dentro del aparato respiratorio. La dosis total era aproximadamente igual a la dosificación administrada mediante infusión i.v. Se calculó la dosis usando la ecuación siguiente:

$$\text{Dosis} = \left\{ \frac{\text{Conc. fármaco (mg/litro)} \times \text{Vol. medio por minuto (litro/min)} \times \text{Duración exposición (min)}}{\text{Fracción de deposición total (\%)}} \right\} + \text{Peso corporal (kg)}$$

en la que

Vol. medio por min. = Tasa respiratoria en volumen corriente x minuto

Duración de la exposición = 30 min

Peso corporal medio = peso en kg para cada perro

Fracción de deposición total = 60% (determinado mediante el tamaño de partícula y modelos de deposición del aparato respiratorio de la bibliografía publicada tales como "Respiratory Tract Deposition of Inhaled Polydisperse Aerosols in Beagle Dogs", R. G. Cuddihy *et al*, *Aerosol Science*, vol. 4, págs. 35-45 (1973) y "Deposition and Retention Models for Internal Dosimetry of the Human Respiratory Tract", Task Group on Lung Dynamics, *Health Physics*, vol. 12, págs. 173-207 (1966).

Se monitorizaron las mediciones de la función pulmonar (tasa respiratoria, volumen corriente y volumen por minuto (calculado)) durante una sesión de exposición de inhalación de 30 minutos. Estos datos proporcionaron una estimación del volumen inspirado por cada animal durante la exposición y se usaron para calcular la masa de fármaco depositada en el aparato respiratorio.

Se tomó una serie de muestras de sangre al final de la exposición para caracterizar la farmacocinética. Se llevaron a cabo evaluaciones de patología clínica en el tercer día. Se necropsiaron los tres perros en el tercer día.

En referencia ahora a la figura 4, se administró la formulación de fármaco a los perros del ejemplo 2 con un sistema 400 de exposición a fármaco. Se transformó en aerosol el fármaco con dos nebulizadores 401 Pari LC Jet Plus™. Se llenó el nebulizador con una disolución de 15 mg de doxorubicina por ml del 50% de agua/50% de etanol. La salida de cada nebulizador 401 era continua y se fijó para proporcionar la concentración de aerosol requerida en el impelente 405 unido. Los nebulizadores 401 se unieron directamente al impelente 405 que tenían un volumen de aproximadamente 90 litros. El impelente 405 estaba conectado mediante cuatro tubos 407 a cuatro tubos 409 venturi, respectivamente, y conectado posteriormente a cuatro ajustes 413 en forma de Y mediante tubos 411 adicionales. Se usaron tubos venturi típicos para medir el volumen inhalado de formulación de fármaco. Un extremo de cada uno de los ajustes 411 en forma de Y estaba unido a una máscara 415 de respiración para perros mientras que el otro extremo del ajuste 411 en forma de Y estaba conectado a un tubo 417 que conducía a una bomba 419 de aspiración. Durante las pruebas se equipó a los perros 418 con tres de las máscaras 415 de respiración. Se colocó un filtro 421 colector en la máscara 415 restante. Se usó una bomba 423 de vacío que extraía 1 litro por minuto de aire durante 3 minutos en el lugar de un perro para extraer aerosol con el fin de monitorizar y medir la cantidad de fármaco administrada. Se activó la bomba de vacío cuatro veces durante la administración de fármaco de 30 minutos a los perros y se expone la cantidad de fármaco atrapada por el filtro en la tabla 5 a continuación.

Se suministró un flujo de aire a cada uno de los nebulizadores 401 desde un suministro 425 de aire por medio de tuberías 427. Se proporcionó aire adicional para proporcionar un flujo de aire de desviación a través del sistema y para los requisitos de respiración de los perros desde el suministro de 425 de aire mediante tuberías 429 de suministro conectadas a válvulas 431 de paso único. Las válvulas 431 de paso único estaban conectadas a la parte superior de los nebulizadores 401. Este suministro de aire adicional proporcionaba un flujo de aire continuo a través del sistema 400 desde el suministro 425 de aire hasta la bomba 417 de aspiración. Alternativamente podía eliminarse el suministro de aire adicional desde las tuberías 429 de suministro hasta las válvulas 431 de paso único y dejar que el aire ambiente entre en las válvulas de paso único desde la acción de succión de los nebulizadores 401. Un filtro 441 Hepa montado en la parte superior del impelente 405 permitía que el aire ambiente fluyera dentro y fuera del impelente 405 y garantizaba que hubiera siempre presión ambiente en el impelente. Había un flujo de aire continuo que contenía el aerosol que pasaba a las máscaras de los perros y los perros podían respirar aire que contenía aerosol según su necesidad. Un tubo 621 interno situado dentro de la máscara 415 de respiración para perros se extendía hacia la boca de los perros y estaba dotado de un prolongación 633 en su parte inferior que servía para bajar la lengua de los perros para proporcionar una vía respiratoria abierta para respirar. Véase la discusión de la figura 6 a continuación.

Cada uno de los cuatro tubos 409 venturi estaba conectado mediante la tubería 441 a un transductor 443 para medir presiones (el mostrado es típico para los cuatro tubos venturi) que se usó para medir las diferencias de presión a lo largo de los tubos venturi. Los transductores 443 para medir presiones estaban conectados mediante una tubería 445 a un amplificador 447 análogo para aumentar la señal de salida y preparar la señal enviada a través de la tubería 449 al sistema 451 informático. El sistema 451 informático es un PC modelo de escritorio de diseño típico en la industria y puede usarse junto con un programa informático BUXCO o PO-NE-MAH para calcular la captación de aire que contiene aerosol y por tanto la dosificación de fármaco por cada uno de los perros.



## ES 2 285 743 T3

La tabla 4 a continuación resume los datos de exposición para la administración de doxorubicina a los perros del ejemplo 2. Se determinó la masa total para cada perro. Se midió el volumen de aire inhalado total durante la administración de fármaco de 30 minutos en litros. Se determinó la concentración de aerosol en mg de fármaco/litro de aire (mg/l) a partir de pruebas de calibración realizadas anteriormente. Se calculó una fracción de deposición total del 60% (tal como se calculó, el 30% para la dosis inhalada se depositó en las vías respiratorias superiores de conducción y el pulmón periférico mientras que y adicionalmente el 30% se depositó en la región bucofaríngea) basándose en el tamaño de partícula de aerosol de doxorubicina medido y la bibliografía publicada (véanse las referencias citadas anteriormente).

Por tanto aproximadamente el 25%-30% de la doxorubicina administrada se depositó y estaba disponible para la región pulmonar. Dado que el fármaco se administró en su forma de sal, se realizó una corrección para la parte de cloro de la molécula. Tal como se muestra en la tabla 4 esto dio como resultado una dosis aplicada de 0,51, 0,60, y 0,57 mg/kg a la región pulmonar de los perros 101, 102 y 103 respectivamente.

Los datos del filtro obtenidos del análisis del fármaco depositado en un filtro 421 situado en una cuarta máscara 415 se muestran en la tabla 5 para cuatro mediciones diferentes. Se corrigió la masa de fármaco recogida en el filtro para la parte de cloro de la sal de doxorubicina. Finalmente, se determinó la concentración de doxorubicina en los tres litros de aire extraídos en cada máscara en mg/l. Se calculó el promedio de las cuatro figuras para obtener una concentración de aerosol de doxorubicina media de 0,218 mg/l.

La tabla 6 muestra datos y cálculos que verifican las figuras de la tabla 4. Se usan el peso del perro y los volúmenes de respiración medidos para la tabla 4. Sin embargo, se usó la concentración de doxorubicina media que se obtuvo a partir de los datos del filtro mostrados en la tabla 5 para calcular las concentraciones de doxorubicina. Realizando los cálculos con los datos tal como en la tabla 4, se calculó la dosis inhalada para cada perro. Se redujo la dosis inhalada en un 40% tal como anteriormente para obtener la dosis total depositada, y se redujo en un 50% de nuevo para obtener la dosis pulmonar depositada total. Las dosis pulmonares obtenidas mediante este método de 0,47, 0,56 y 0,53 mg/kg para los perros 101, 102 y 103 respectivamente se comparan bien con los valores calculados anteriormente en la tabla 4.

TABLA 4

*Datos de masa total*

| Perro n° | Peso del perro (kg) | Vol. total inhalado (l) durante 30 min. | Conc. de aerosol en aire inhalado (mg/l) | Fracción de deposición | Fracción art. de prueba | Dosis inhalada (mg/mg) | Dosis depositada (mg/kg) | Dosis pulmonar (mg/kg) |
|----------|---------------------|---|--|------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| 101      | 10,66               | 77,5                                    | 0,250                                    | 0,60                   | 0,937                   | 1,70                   | 1,02                     | 0,51                   |
| 102      | 10,24               | 86,8                                    | 0,250                                    | 0,60                   | 0,937                   | 1,99                   | 1,19                     | 0,60                   |
| 103      | 10,02               | 80,8                                    | 0,250                                    | 0,60                   | 0,937                   | 1,89                   | 1,13                     | 0,57                   |
|          | A                   | B                                       | C  | D                      | E                       |                        |                          |                        |

TABLA 5

*Datos del filtro*

| Muestra n° | Vol. de muestra (litro) | Aumento de peso (mg) | Masa de doxorubicina (mg) | Conc. total (mg/l) | Conc. de dox. (mg/l) | Razón dox/total |       |
|------------|-------------------------|----------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-------|
| 1          | 3                       | 0,78 x               | 0,937                     | 0,70               | 0,260                | 0,0,233         | 0,897 |
| 2          | 3                       | 0,72 x               | 0,937                     | 0,61               | 0,240                | 0,203           | 0,847 |
| 3          | 3                       | 0,73 x               | 0,937                     | 0,62               | 0,243                | 0,207           | 0,849 |
| 4          | 3                       | 0,77 x               | 0,937                     | 0,68               | 0,257                | 0,227           | 0,883 |
| Media      |                         |                      |                           |                    | 0,250                | 0,218           | 0,869 |
|            | A                       | B                    |                           | C                  | D                    |                 |       |

TABLA 6  
*Datos analíticos*

| Perro<br>n° | Peso<br>del<br>perro<br>(kg) | Vol.<br>total<br>inhalado<br>(l) | Conc.<br>de<br>aerosol<br>(mg/l) | Dosis<br>de<br>inhalada<br>(mg/mg) | Dosis<br>depositada<br>(mg/kg) | Dosis<br>pulmonar<br>(mg/kg) |
|-------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| 101         | 10,66                        | 77,5                             | 0,218                            | 1,58                               | 0,95                           | 0,47                         |
| 102         | 10,24                        | 86,8                             | 0,218                            | 1,85                               | 1,11                           | 0,56                         |
| 103         | 10,02                        | 80,8                             | 0,218                            | 1,76                               | 1,06                           | 0,53                         |
|             | A                            | B                                | C                                |                                    |                                |                              |

Sorprendentemente se encontró que la doxorubicina no encapsulada libre administrada por la vía pulmonar no se eliminaba rápidamente del pulmón. Las figuras 1, 2 y 3 muestran ejemplos del tipo de resultados conseguidos cuando se suministraron fármacos anticancerígenos citotóxicos mediante inhalación. Se usaron sistemas de nebulización altamente eficaces tal como se muestran en las figuras 4 y 5 para administrar un gran porcentaje de fármaco en forma de aerosol a la región pulmonar del aparato respiratorio. Las dosis iguales a o mayores que las que provocan toxicidad cuando se suministran por vía i.v. sólo se absorbieron moderadamente en la sangre tras la administración pulmonar y provocaron poco o nada de toxicidad sistémica o directa tras una única exposición a esta dosis.

Tal como puede observarse a partir de las figuras 1, 2 y 3, la doxorubicina administrada por vía pulmonar consiguió un nivel menor de manera constante de doxorubicina en la sangre sistémica, estando los niveles en sangre pico en un orden de magnitud inferior tras la exposición por inhalación. La concentración inicial de doxorubicina a los 2 minutos era aproximadamente 1,5 órdenes de magnitud mayor cuando se administraba i.v. que por la vía pulmonar. Después, tras aproximadamente 4 horas, el nivel de doxorubicina sistémica era aproximadamente seis veces mayor para el fármaco administrado por vía i.v. Esto sugiere que la doxorubicina libre permaneció en el pulmón durante un periodo de tiempo prolongado y pasó lentamente a través de la mucosa a la circulación sistémica. Esto reduce los efectos tóxicos sistémicos del fármaco y permite que su concentración en el pulmón sea un tratamiento más eficaz del aparato respiratorio asociado a neoplasias mientras se reducen los efectos tóxicos sistémicos globales. Se cree que los efectos tóxicos de la doxorubicina en los tejidos fuera del pulmón son resultado de los altos niveles de concentración de fármaco sistémico mencionados anteriormente tras el tratamiento i.v.

Otro hallazgo sorprendente fue que la doxorubicina administrada por la vía pulmonar no producía los efectos tóxicos graves en el aparato respiratorio (incluyendo las regiones bucal y nasofaríngea, traqueobronquial y pulmonar). Tal como se indicó anteriormente, la doxorubicina pertenece a la clase de fármacos de la antraciclina que son normalmente muy tóxicos. En particular, la doxorubicina es uno de los fármacos más tóxicos en la clase, aunque cuando se necropsiaron los perros en la prueba, no se observó ningún daño en el aparato respiratorio. Es sorprendente que la doxorubicina no fuera tóxica para el pulmón cuando se suministró mediante inhalación a dosis clínicamente relevantes tales como de 20 a 60 mg/m<sup>2</sup>. A diferencia del 5-FU y Ara-C, y cisplatino, se sabe bien que la doxorubicina genera la producción radicales libres (Myers *et al*, 1977) que son conocidos por provocar toxicidad pulmonar (Knight, 1995). Es esta propiedad, de hecho, la que se considera responsable de la cardiotoxicidad provocada por la doxorubicina suministrada mediante la vía intravenosa (Myers *et al*, 1977).

En algunas realizaciones típicas, para obtener beneficios adicionales de la invención descrita para tratar neoplasias pulmonares y reducir la toxicidad sistémica, es importante que los fármacos antineoplásicos administrados en forma no encapsulada por la vía pulmonar se absorban y permanezcan dentro del tejido tumoral durante un periodo de tiempo prolongado y se difundan a través de la mucosa pulmonar de una manera relativamente lenta. En general, aunque la solubilidad, carga y forma tienen influencia, se obtiene la difusión lenta mediante fármacos que tienen pesos moleculares mayores mientras que se obtiene una difusión más rápida mediante aquellos que tienen pesos moleculares relativamente menores. Por tanto, los fármacos tales como la doxorubicina que tienen un peso molecular de 543,5, tienen tasas de difusión relativamente lentas, en general, fármacos tales como vincristina (PM = 825), vinblastina (PM = 811), paclitaxel (PM = 854), etopósido (PM = 589), que tienen pesos moleculares mayores también difunden lentamente. Otros fármacos que tienen pesos moleculares algo menores tales como la 9-aminocamptotecina, aunque se difunden más lentamente todavía son aceptables. Se ha demostrado que pueden conseguirse concentraciones tisulares significativamente mayores en el pulmón mediante administración pulmonar comparado con la administración oral o parenteral convencional. Además, puede proporcionarse la cobertura sistémica de las micrometástasis en estas condiciones, con el beneficio de dosis de fármaco significativamente mayores suministradas a los sitios de tumor del aparato respiratorio y una exposición sistémica controlada.

Aunque el peso molecular no es el único factor determinante que controla la difusión a través del pulmón es uno de los factores importantes para seleccionar compuestos. Este límite de peso molecular inferior es en general aproximadamente el 64% del de la doxorubicina, es decir aproximadamente 350. Esto ayudará a garantizar que la disponibilidad sistémica limitada del fármaco tratada anteriormente se mantenga. El peso molecular de los fármacos según la presente reivindicación 1 es superior a 450 y 500 respectivamente.

Junto con los pesos moleculares tratados anteriormente, la unión a proteínas de los agentes antineoplásicos que han de administrarse mediante administración pulmonar debe considerarse también con respecto a la difusión a través del pulmón. Mayores tasas de unión a proteínas ralentizarán adicionalmente la difusión a través de la mucosa pulmonar. A este respecto 5-FU y Ara-C, además de tener pesos moleculares bajos, también tienen afinidad de unión a proteínas relativamente baja del 7% y del 13% respectivamente. Es decir, cuando se sitúan dentro de una disolución que contiene proteínas, sólo el 7% y el 13% de estos fármacos se une a las proteínas mientras que el resto está libre en la disolución. A este respecto, el cisplatino no se une a tejidos, más bien en una fase posterior es el platino en el cisplatino el que se une a tejidos, permitiendo así que el cisplatino entre en la circulación sistémica tal como se trata adicionalmente a continuación. En comparación doxorubicina, vincristina, vinblastina, paclitaxel, etopósido y 9-amino-camptotecina tienen tasas de unión a proteínas superiores al 50%. Normalmente se prefiere una afinidad de unión a proteínas superior al 25%, más preferida es una unión superior al 50%, siendo lo más preferido una unión a proteínas superior al 75% cuando la retención pulmonar es el objetivo.

En una formulación y método preferidos para tratar neoplasias del sistema pulmonar mediante inhalación, las características de difusión de la formulación de fármaco particular a través de los tejidos pulmonares se eligen para obtener una concentración eficaz y un tiempo de residencia eficaz en el tejido que va a tratarse. Las dosis pueden aumentarse o reducirse o suministrarse con más o menos frecuencia para conseguir los niveles en sangre seleccionados. Adicionalmente la sincronización de la administración y la cantidad de formulación se controlan preferiblemente para optimizar los efectos terapéuticos de la formulación administrada sobre el tejido que va a tratarse y/o titular hasta un nivel en sangre específico.

La difusión a través de los tejidos pulmonares puede modificarse adicionalmente mediante diversos excipientes que pueden añadirse a la formulación para ralentizar o acelerar la absorción de fármacos en los tejidos pulmonares. Por ejemplo, el fármaco puede combinarse con tensioactivos tales como los fosfolípidos, dimiristoilfosfatidil colina y dimiristoilfosfatidil glicerol. Los fármacos también pueden usarse junto con broncodilatadores que pueden relajar las vías respiratorias bronquiales y permitir una entrada más fácil del fármaco antineoplásico en el pulmón. El albuterol es un ejemplo de los últimos conociéndose muchos otros en la técnica. Además, el fármaco puede complejarse con polímeros biocompatibles.

Se midió el tamaño de partícula para el fármaco en forma de aerosol usado en los presentes ejemplos a aproximadamente 2,0-2,5  $\mu\text{m}$  con una desviación geométrica estándar (DEG) de aproximadamente 1,9-2,0. Normalmente las partículas deben tener un tamaño de partícula de desde aproximadamente 1,0-5,0  $\mu\text{m}$  con una DEG inferior a aproximadamente 2,0 para la deposición dentro de los compartimentos central y periférico del pulmón. Tal como se indicó en otra parte en el presente documento los tamaños de partícula se seleccionan dependiendo del sitio de deposición deseada de las partículas de fármaco dentro del aparato respiratorio.

Los aerosoles útiles en la invención incluyen vehículos acuosos tales como agua o solución salina con o sin etanol y pueden contener conservantes o agentes antimicrobianos tales como cloruro de benzalconio, parabeno, y similares, y/o agentes estabilizantes tales como polietilenglicol.

Los polvos útiles en la invención incluyen formulaciones del fármaco puro o formulaciones del fármaco combinado con excipientes o portadores tales como manitol, lactosa u otros azúcares. Los polvos usados en el presente documento están suspendidos de manera eficaz en un gas portador para su administración. Alternativamente, el polvo puede estar disperso en una cámara que contiene un gas o una mezcla de gases que se inhala entonces por el paciente.

Además, se controlan los patrones de deposición y la dosis total mediante el control cuidadoso del volumen y flujo de inspiración del paciente. Esto puede llevarse a cabo usando los dispositivos pulmonares descritos en el presente documento y dispositivos similares. Los inventores han mostrado mediante mediciones de gammagrafía que la deposición de aerosol de fármaco se maximiza y distribuye uniformemente en el pulmón periférico cuando el paciente inhala usando tasas de flujo lentas e inhala hasta volúmenes pulmonares máximos seguido retenciones de la respiración breves. La deposición en el pulmón central se ve favorecida cuando se usan tasas de flujo de inspiración más rápidas y volúmenes de inspiración menores. Además, las dosis totales depositadas y depositadas regionalmente cambian significativamente según cambian los patrones de inspiración de un paciente. Por tanto, el método de tratamiento y el uso de los dispositivos de administración descritos en el presente documento pueden modificarse para seleccionar como objetivo diferentes regiones del aparato respiratorio y ajustarse para administrar diferente dosis de fármaco. Es la integración del peso molecular del fármaco, afinidad de unión a proteínas, formulación, condición de generación de aerosol, la distribución de tamaños de partícula, la unión de la administración de aerosol al paciente por medio del dispositivo y el control de los patrones de inspiración del paciente lo que permite una administración seleccionada como objetivo y controlada de fármacos anticancerígenos altamente tóxicos al aparato respiratorio con la opción de minimizar o proporcionar una disponibilidad sistémica controlada del fármaco.

### Ejemplo 3

Las pruebas para la administración de doxorubicina mediante inhalación a las que se hace referencia en el ejemplo 2 se repitieron sustancialmente a dosificaciones diferentes usando un sistema 500 de administración de fármaco diferente descrito a continuación. En los presentes ejemplos se usaron ocho perros. Se dividieron los perros en dos grupos de dosis. Una primer grupo era el grupo de dosis baja al que se le suministró una dosis diaria total de 60  $\text{mg}/\text{m}^2$  durante

## ES 2 285 743 T3

tres días o una dosis total de 180 mg/m<sup>2</sup>. Esto dio como resultado una deposición pulmonar de aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup>.

5 A un grupo de dosis alta se le administró una dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante tres días o una dosis total de 540 mg/m<sup>2</sup>. Esto dio como resultado una deposición pulmonar de aproximadamente 270 mg/m<sup>2</sup>.

Se necropsió una mitad de los animales tras tres días de exposición y se necropsiaron los perros restantes tras un periodo de recuperación de tres días.

10 El fin de las pruebas era identificar la dosis máxima tolerada de fármaco inhalado.

Para comparar con los resultados de los ejemplos 1 y 2, pueden convertirse los datos de mg/kg a mg/m<sup>2</sup> (m<sup>2</sup> de área corporal) multiplicando por 20 (factor de conversión para el perro). Por tanto la exposición de los perros en los ejemplos 1 y 2 que era el equivalente de una dosis clínica (para perros) era aproximadamente de 20 mg/m<sup>2</sup>.  
15 Cuando se comparan estas dosificaciones con las del ejemplo 3 (180 mg/m<sup>2</sup> y 540 mg/m<sup>2</sup>) resulta evidente que puede administrarse una dosis significativamente mayor de fármaco no encapsulado al pulmón comparada con la técnica conocida. Aunque los perros que recibieron los intervalos de dosis total inferiores mostraron pocos efectos tóxicos, mientras que los perros que recibieron dosis totales mayores tuvieron toxicidad pulmonar, estas dosis eran 9-27 veces mayores que las suministradas en general clínicamente a perros.

20 Aunque los presentes ejemplos usaron dosis de fármaco activo de doxorubicina de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup> y 270 mg/m<sup>2</sup>, las cantidades eficaces de los fármacos anticancerígenos activos pueden ser desde cantidades muy pequeñas hasta aquellas en las que la toxicidad en los tejidos normales se vuelve un problema. Tal como se usa en el presente documento, las cantidades eficaces y cantidad farmacéuticamente eficaces de fármaco antineoplásico  
25 depositas o aplicadas en áreas que necesitan tratamiento son dosificaciones que reducen una neoplasia o masa tumoral, detienen su crecimiento o la eliminan totalmente.

En referencia ahora a la figura 5, la formulación líquida se administró a los perros transformando en aerosol con un sistema 500 de exposición de nebulizador que comprende un nebulizador 501 Pari LC Jet Plus™. Se llenó el  
30 nebulizador con la disolución de fármaco con la que iban a tratarse los perros. Se impulsó la salida del nebulizador 501 en una serie de explosiones en el tiempo (un impulso cada diez segundos). Se unió el nebulizador 501 directamente a un impelente 503 de 460 cc de volumen y se conectó el impelente 503 a una máscara 415 de exposición sólo para bocas caninas por medio de un fragmento corto de tubo 505 de anestesia y un ajuste 507 en forma de Y. Se ahusó la máscara 415 hasta ajustarse aproximadamente a la forma del hocico del perro. No había ningún flujo de aire de desviación a  
35 través del sistema 500 de exposición. Se sacó la atmósfera de prueba a través del sistema 500 de exposición mediante la inhalación del perro 511. Una válvula 513 de respiración de paso única en la parte superior del nebulizador 501 permitía al perro 511 extraer aire ambiente y sacar el aire a través del sistema 500. El aire arrastraba y transportada el fármaco en forma de aerosol a través del impelente 503, tubo 505, ajuste 507 en forma de Y, y máscara 415 hacia el perro 511. Una válvula 515 de paso único conectada al ajuste 507 en forma de Y permitía al perro 511 exhalar y  
40 que el aire exhalado saliera del sistema. Un suministro 520 de aire proporcionaba un flujo de aire hacia el controlador 530 por medio de la tubería 521. Se controlaba el flujo de aire hacia el nebulizador mediante el controlador 530 y se suministraba al nebulizador por medio de la tubería 531.

En referencia ahora a la figura 6, se muestran detalles de la máscara 415. Los medios para encerrar la boca y nariz  
45 son de material flexible y se sujetan preferiblemente mediante tiras tales como correas o tiras de Velcro™. El medio de cierre 601 tiene un extremo 603 para insertar la nariz y boca del perro mientras que el otro extremo 605 tiene dos aberturas 607, 609 para unir el tubo 611 de salida para la nariz. El tubo 611 de salida para la nariz tiene una válvula 613 de paso único que permite al perro exhalar pero no inhalar a través de su nariz. El tubo 621 para la boca está insertado y unido a la abertura 609 y se encuentra dentro de los medios para cierre 601. Puede unirse y usarse un conector 623  
50 en forma de Y opcional con el tubo 621 para la boca para proporcionar y recibir gases inhalados y exhalados. El aire se inhala generalmente a través del pie 625 del conector 623 en forma de Y. El aire pasa a través del tubo 621 para la boca y sale por la abertura 631 interna hacia el sistema respiratorio del perro. La abertura 631 interna está cortada a un ángulo con su parte 633 inferior que se extiende más dentro de la boca del perro que la parte 635 superior. La parte 633 inferior sirve para bajar la lengua del perro y permitir un flujo de aire y aerosol más eficaz en el perro. Cuando  
55 el perro lleva la máscara 415 sólo puede respirar a través de su boca usando el tubo 621 para la boca. El medio para cierre 601 sella de manera eficaz la boca y nariz del perro del aire externo. Se ha encontrado que el uso de un tubo 611 de salida para la nariz facilita enormemente que el perro lleve la máscara. El aire exhalado a través la boca sale del tubo 621 para la boca y pasa a un conector en forma de Y unido opcionalmente u otro tubo no mostrado. El aire sale del conector 623 en forma de Y a través del tubo 627 de salida. Si se desea el conector 623 en forma de Y u otro tubo  
60 externo (por ejemplo tubo recto) puede estar fabricado de una pieza y pasar de manera simple al medio 601 de cierre o puede ser de piezas separadas que se ajustan entre sí. En cualquier caso puede usarse un adaptador 637 para sujetar el tubo 621 para la boca y u otro tubo al que esté conectado.

Un dispositivo general para administrar aerosoles a un paciente incluye una máscara de inhalación para administrar  
65 aerosoles al medio incluyente para cerrar la boca y nariz del paciente, que tiene un extremo abierto y un extremo cerrado, el abierto adaptado para colocarse sobre la boca y nariz del paciente; orificios superiores e inferiores en el extremo dosificado adaptado para la inserción de un tubo de salida para la nariz y un tubo de inhalación para la boca; el tubo de salida para la nariz unido al orificio superior, adaptado para aceptar la respiración exhalada de la nariz del

paciente; una válvula de paso único en el tubo para la nariz adaptada para permitir la exhalación pero no la inhalación; el tubo de inhalación para la boca que tiene un extremo externo y uno interno, insertados parcialmente a través del orificio inferior, continuando el extremo interno hasta el extremo en la parte trasera de la boca del paciente, el extremo del tubo de inhalación cortado a un ángulo de modo que la parte inferior se extiende más dentro de la boca del paciente que la parte superior y adaptado para ajustarse a la curvatura de la parte trasera de la boca; y un adaptador en forma de Y unido al extremo externo del tubo de inhalación para la boca.

La administración pulmonar mediante inhalación puede efectuarse por medio de la producción de aerosoles pulverizados o líquidos, por ejemplo, mediante los dispositivos descritos en el presente documento o usando cualquiera de los diversos dispositivos conocidos en la técnica (véanse por ejemplo Newman, S. P., 1984, en *Aerosols and the Lung*, Clarke y Davia (Eds.), Butterworths, Londres, Inglaterra, págs. 197-224; publicación PCT n° WO 92/16192 con fecha de 1 de octubre de 1992; publicación PCT n° WO 91/08760 con fecha de 27 de junio de 1991; solicitud de patente NTIS 7-504-047 presentada el 3 de abril de 1990 por Roosdorp y Crystal) que incluyen pero no se limitan a nebulizadores, inhaladores de dosis medida e inhaladores de polvo. Diversos dispositivos de administración están disponibles comercialmente y pueden emplearse, por ejemplo nebulizador Ultravent (Mallinckrodt, Inc, San Louis, MO); nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products, Englewood, CO); inhaladores de dosis medida Ventolin (Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte); inhalador de polvo Spinhaler (Fisons Corp., Bedford, MA) o Turbohaler (Astra). Tales dispositivos implican normalmente el uso de formulaciones adecuadas para dispensarse desde un dispositivo de este tipo, en el que puede estar presente un material propelente. También pueden usarse nebulizadores ultrasónicos.

Los dispositivos nebulizadores tales como aquellos en las patentes estadounidenses de Greenspan *et al* 5.511.726 y 5.115.971 son útiles en la invención. Estos dispositivos usan fuerzas electrohidrodinámicas para producir un aerosol finalmente dividido que tiene gotas de tamaño uniforme mediante atomización eléctrica. Aunque los dispositivos de Greenspan usan materiales piezoeléctricos para generar energía eléctrica y una fuente de energía aceptable para producir las fuerzas electrohidrodinámicas para la nebulización.

Puede usarse un nebulizador para producir partículas de aerosol, o cualquiera de los diversos gases fisiológicamente inertes puede usarse como agente aerosolizante. También pueden incluirse otros componentes tales como tensioactivos (por ejemplo glicéridos), excipientes (por ejemplo lactosa), portadores (por ejemplo agua, alcohol), y diluyentes fisiológicamente activos.

Tal como se entenderá por los expertos en la técnica de administrar productos farmacéuticos por la vía pulmonar, un criterio principal para la selección de un dispositivo particular para producir un aerosol es el tamaño de las partículas de aerosol resultantes. Se necesitan partículas más pequeñas si las partículas de fármaco están concebidas principalmente o exclusivamente para administrarse al pulmón periférico, es decir los alvéolos (por ejemplo 0,1-3  $\mu\text{m}$ ), mientras que se necesitan partículas de fármaco más grandes (por ejemplo 3-10  $\mu\text{m}$ ) si la administración es exclusiva o principalmente al sistema pulmonar central tal como los bronquios superiores. El impacto de los tamaños de partícula sobre el sitio de deposición dentro del aparato respiratorio se conoce generalmente por los expertos en la técnica. Véanse por ejemplo las discusiones y las figuras en los artículos de Cuddihy *et al* (*Aerosol Science*; vol. 4; 1973, págs. 35-45) (figuras 6, 7 y 8 del artículo) y The Task Group on Lung Dynamics (figuras 11 y 14 del artículo). Como resultado los cánceres primarios en las regiones nasofaríngea o bucofaríngea y las regiones traqueobronquiales superiores, con frecuencia denominados cánceres de cabeza y cuello, pueden tratarse con la presente invención. Los principales sitios metastásicos (pulmón y aparato respiratorio superior) pueden también tratarse fácilmente con esta invención simultáneamente, a diferencia de los métodos de tratamiento actuales.

En referencia ahora a la figura 7, se describe un aparato 700 nebulizador que es preferiblemente portátil para la administración de un fármaco a un paciente que necesita tratamiento. El aparato 700 nebulizador se usa en combinación con los fármacos altamente tóxicos y con fármacos que tiene propiedades adaptadas para un tratamiento óptimo de neoplasias tal como se trató en otro parte en el presente documento. La figura 7 es un dibujo esquemático de una combinación de nebulizador. El nebulizador 701 puede ser cualquier nebulizador tal como se describió anteriormente en el presente documento que pueda producir los tamaños de partícula necesarios para el tratamiento. En combinación con el nebulizador 701 se proporciona una formulación 703 de fármaco altamente tóxica para el tratamiento de neoplasias tal como se describe en el presente documento. Se proporciona un suministro 705 de aire o bien como un tanque de gas comprimido o bien como una bomba motorizada o ventilador para mover el aire de la sala. Puede usarse una pieza 707 para la boca opcional cuando sea necesario proporcionar un contacto sellado entre el nebulizador y el paciente. Opcionalmente la pieza 707 para la boca puede estar moldeada como parte del nebulizador 701. La energía para el uso del aparato 700 nebulizador puede proceder del gas comprimido, de la manipulación manual por el usuario o administrador o de baterías o energía eléctrica no mostrada aunque muy conocida por los expertos en la técnica.

Para controlar la contaminación ambiental que resulta del uso de un nebulizador, el paciente puede situarse en una zona bien ventilada filtrándose el gas de escape para eliminar el fármaco antineoplásico que escapa del dispositivo.

Ejemplo 4 y ejemplos de referencia 2 a 7

El ejemplo 4F y los ejemplos de referencia 2F a 7F muestran la viabilidad de la inhalación y las pruebas de prueba de concepto el ejemplo 4R y los ejemplos de referencia 2R a 6R muestran pruebas de intervalo de aumento de dosis con: fármacos antineoplásicos vesicantes que incluyen doxorubicina, paclitaxel, vincristina, vinorelbina; fármacos no

## ES 2 285 743 T3

vesicantes que incluyen etopósido, y 9-aminocampotecina (9-AC) y carboplatino. Se administraron los fármacos al sistema pulmonar por medio de un aerosol a un tamaño de partícula de aproximadamente 2 a aproximadamente 3  $\mu\text{m}$ . Se administraron los fármacos en agua u otros vehículos apropiados para el fármaco tal como se conoce en la técnica y tal como se muestra a modo de ejemplo en el presente documento.

La tabla 7 ilustra el programa de dosificación para los estudios de búsqueda de intervalo. Un mínimo de 7-14 días separó cada dosis de aumento. No se realizó ninguna prueba de búsqueda, sólo pruebas de viabilidad, para la mitomicina-C y 9-AC. No se realizaron pruebas de viabilidad, sólo pruebas de búsqueda de intervalo, para la vinorelbina. Es importante observar que las dosis enumeradas en la tabla 7 son las dosis depositadas pulmonarmente, no las dosis totales administradas.

Los resultados de los estudios de viabilidad y aumento de la dosis se resumen en las tablas 7 a 11.

TABLA 7

| Régimen de dosis de aumento para la dosis depositada pulmonarmente de estudios de búsqueda de intervalo |                     |               |               |               |               |               |               |
|---|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Ejemplo n°  | Fármaco de prueba   | 1ª dosis (mg) | 2ª dosis (mg) | 3ª dosis (mg) | 4ª dosis (mg) | 5ª dosis (mg) | 6ª dosis (mg) |
| * 2R  | <b>Paclitaxel</b>   | 30            | 35            | 40            | 40            | 60            | -             |
| 4R  | <b>Doxorubicina</b> | 12            | 15            | 15            | 15            | 18            | -             |
| * 3R  | <b>Vincristina</b>  | 0,55          | 0,55          | 0,70          | 0,70          | 1,1           | 1,5           |
| * 4R  | <b>Vinorelbina</b>  | 6             | 10            | 10            | 15            | 15            | -             |
| * 5R  | <b>Etopósido</b>    | 25            | 30            | 45            | 55            | 40            | 80            |
| * 6R  | <b>9-AC</b>         | -             | -             | -             | -             | -             | -             |
| * 7R  | <b>Carboplatino</b> | 30            | -             | -             | -             | -             | -             |
| Notas: Un mínimo de 7-14 días separó cada dosis de aumento  |                     |               |               |               |               |               |               |
| Se necropsiaron los animales tras la última dosificación.   |                     |               |               |               |               |               |               |
| * Referencia  |                     |               |               |               |               |               |               |

Los animales usados en el ejemplo 4 y ejemplos de referencia 2 a 7 fueron perros beagle adultos. Para los estudios de viabilidad, se les suministró inicialmente a los perros una única dosis intravenosa (i.v.) de fármaco antineoplásico. Se suministró esta dosis para permitir una comparación de cuánto fármaco se absorbía en la sangre tras la inhalación comparado con la administración i.v. La dosis i.v. suministrada era la dosis clínica humana habitual que se había reducido a escala para los perros basándose en las diferencias en la masa corporal, o la dosis máxima tolerada en el perro, fuera cual fuera la mayor. Se considera que un ser humano promedio que tiene un peso 70 kg tiene una razón de peso con respecto a superficie corporal de 37 kg/m<sup>2</sup> y un área superficial pulmonar de 70-100 m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar. Se considera que el perro promedio usado en las pruebas tiene un peso de 10 kg correspondiente y una razón de peso con respecto a la superficie corporal de 20 kg/m<sup>2</sup> y una área superficial pulmonar de 40-50 m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar (CRC Handbook of Toxicology, 1995, CRC Press Inc.). Se usó la única dosis i.v. para cuantificar la cinética del plasma. Con la mayoría de los agentes citotóxicos tratados, la única dosis i.v. dio como resultado una disminución suave predecible en los recuentos de glóbulos blancos, sin otras toxicidades medibles.

Tras la i.v. inicial y antes de las pruebas de viabilidad de la inhalación, se dejó a los perros un periodo de lavado de al menos siete días (hasta que los perros volvieron a estados normales) antes de que se trataran con fármacos antineoplásicos inhalados. En las pruebas de viabilidad de la inhalación los perros se expusieron generalmente a una dosis de fármaco antineoplásico inhalado en forma de aerosol una vez al día durante tres días consecutivos (excepto tal como se observa en la tablas 8 a 11) y se necropsiaron un día tras la última dosis con la cinética del plasma caracterizada tras la primera y tercera exposición. A excepción del cisplatino y la dosis alta de doxorubicina, que provocó toxicidad en el aparato respiratorio, los fármacos no mostraron ninguna toxicidad pulmonar significativa en los estudios de viabilidad de la inhalación de exposición repetida. En las pruebas de viabilidad los perros usaron la misma máscara y aparato usados para los ejemplos anteriores. En las pruebas de búsqueda de intervalo de dosis, con el fin de controlar la dosis depositada, se equipó a los perros con un tubo endotraqueal y se administró el fármaco

## ES 2 285 743 T3

como un aerosol directamente desde el tubo endotraqueal. Este último procedimiento hizo más fácil el control de la dosis depositada pulmonarmente ya que el aerosol se liberaba directamente en las vías respiratorias pulmonares garantizando una deposición profunda del fármaco en el pulmón. También el uso del tubo endotraqueal hizo posible realizar las pruebas en un periodo de tiempo más corto ya que los perros necesitaban un periodo de entrenamiento de cuatro a seis semanas para aclimatarse apropiadamente a y usar las máscaras. Las dosis depositadas calculadas obtenidas en el presente documento se verificaron experimentalmente mediante pruebas de escintigrafía pulmonar en perros.

Ejemplos de referencia 2F y 2R

En referencia ahora a la tabla 8, esta tabla muestra los detalles de la prueba de viabilidad de paclitaxel. Inicialmente se administraron a los perros 120 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel mediante i.v. Tras el periodo de lavado se les administró a los perros una dosis depositada total de 120 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel, mediante inhalación, tres veces para una dosis depositada total de 360mg/m<sup>2</sup>. Esta dosis administrada dio como resultado una dosis pulmonar depositada de aproximadamente 27 mg cada vez o una dosis pulmonar total de aproximadamente 81 mg. Esto representa una dosis pulmonar depositada total de aproximadamente 2,1 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar. Las dosificaciones se calcularon tal como sigue: la dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> se dividió entre 20 kg/m<sup>2</sup> para dar una dosis de 6 mg/kg que se multiplicó por 10 kg para el perro medio para dar aproximadamente 60 mg de fármaco. Dado que los perros estaban usando las máscaras para la administración de fármaco, se consideró que depositó en el pulmón profundo una mitad o aproximadamente 30 mg de fármaco. Dado que el fármaco se administró tres veces la exposición al fármaco total fue aproximadamente de 90 mg. Los 90 mg de fármaco se dividieron entre 40 para dar una dosis total al pulmón de aproximadamente 2,25 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar.

El estado clínico de los perros era normal. Los perfiles patológicos clínicos eran normales con recuentos de glóbulos blancos sólo ligeramente reducidos. La histopatología mostró depleción linfóide y de la médula ósea, atrofia vellosa GI y congestión e inflamación laríngea. Estos cambios indicaban que alguna fracción significativa del fármaco depositado se absorbía sistémicamente. No se encontró nada de toxicidad del aparato respiratorio. Se encontró que la biodisponibilidad de paclitaxel era de baja a moderada basándose en las evaluaciones de la cinética del plasma. La biodisponibilidad de baja a moderada indica que la mayor parte del paclitaxel permaneció en los pulmones y no entró rápidamente en la circulación sistémica en grandes cantidades. Por tanto, dada la carencia de toxicidad directa del aparato respiratorio, se considera que la dosis probable que limita la toxicidad es la mielosupresión y/o toxicidad GI. Así se espera que los factores extrínsecos al pulmón limiten las dosificaciones proporcionadas por la vía pulmonar.

En referencia de nuevo a las tablas 7 y 8, en las pruebas de búsqueda de intervalo se administraron de 60 a 120 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel a intervalos semanales durante cinco semanas. La cantidad de dosis pulmonar depositada osciló desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 60 mg. Este intervalo correspondía a de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 1,50 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar. Los estados clínicos de estos perros eran normales, con cambios patológicos clínicos limitados a una reducción del recuento de glóbulos blancos moderada. La histopatología mostró una depleción linfóide mesentérica y torácica junto con una inflamación GI y ulceración. La histopatología refleja que normalmente se encuentra en la administración i.v. de paclitaxel particularmente inflamación GI y ulceración lo que está asociado probablemente a paclitaxel administrado sistémicamente. La toxicidad del aparato respiratorio indicaba una inflamación intersticial pulmonar mínima. La biodisponibilidad sistémica era proporcional a la dosis. La dosis probable que limita la toxicidad es la mielosupresión y toxicidad GI, y no toxicidad pulmonar.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 8 - Paclitaxel

| Resultados resumidos de los estudios de búsqueda de intervalo de dosis y viabilidad para perros |                       |   |                                 |                |                   |  |  |                         |  |
|---|-----------------------|---|---------------------------------|----------------|-------------------|--|--|-------------------------|--|
| Quimioterapia   | Dosis i.v.            | Dosis de inhalación   | Dosis depositada pulmonarmente* | Estado clínico | Patología clínica | Histopatología   | Toxicidad del aparato respiratorio       | Bio-disponibilidad      | Toxicidad probable que limita la dosis |
| † Ejemplo 2F  | 120 mg/m <sup>2</sup> | 120 mg/m <sup>2</sup> x 3 (total de 360 mg/m <sup>2</sup> ) | 30 mg x 3 dosis                 | Normal         | ↓GB               | Depleción linfocítica y de la médula ósea                                  | Ninguna                                  | Baja-moderada           | Mielosupresión Toxicidad GI            |
| Viabilidad del paclitaxel   |                       |   |                                 |                |                   | Congestión y atrofia vellosa GI<br>Inflamación laríngea                    |  |                         |  |
| † Ejemplo 2R  | ND                    | 60-120 mg/m <sup>2</sup> (prescripción de 5 semanas)        | 30-60 mg por dosis              | Normal         | ↓↓GB              | Depleción linfocítica y mesentérica y torácica inflamación GI y ulceración | Inflamación intersticial pulmonar mínima | Proporcional a la dosis | Mielosupresión toxicidad GI            |
| Búsqueda de intervalo de dosis de paclitaxel  |                       |   |                                 |                |                   |  |  |                         |  |

\* - Dividir la dosis depositada pulmonarmente en mg entre 40 para obtener la dosis depositada pulmonarmente en mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar.  
 GB - Recuento de glóbulos blancos  
 † Referencia



## ES 2 285 743 T3

### Ejemplos 4F y 4R

En referencia ahora a la tabla 9, se administraron inicialmente 20 mg de doxorubicina por vía i.v.. Tras el periodo de lavado se realizaron tres conjuntos de pruebas de viabilidad de la inhalación. En el primero, se administró una dosis única de 20 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina que dio aproximadamente una dosis corporal de 10 mg, una dosis pulmonar depositada de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 0,125 mg/m<sup>2</sup> área superficial pulmonar. No se observaron cambios en el animal a partir de esta dosis. Se administró un segundo conjunto de dosificaciones de inhalación moderada de aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (aproximadamente 10 mg depositados en el pulmón) tres veces al día durante tres días consecutivos. La dosis acumulada total administrada fue de 120 mg/m<sup>2</sup> correspondiente a aproximadamente una dosis corporal de 60 mg, y una dosis pulmonar depositada total de aproximadamente 30 mg (o aproximadamente 0,75 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar). Se administró un tercer conjunto de dosificaciones de inhalación alta de 120 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina tres veces al día durante un periodo de tres días para una dosis total de 360 mg/m<sup>2</sup> correspondiente a una dosis corporal de 180 mg, una dosis pulmonar depositada total de aproximadamente 90 mg o aproximadamente 2,25 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar. Se necropsió una mitad de los perros del grupo de dosis baja el día después de la exposición final y la mitad restante se necropsió cuatro días más tarde. Se necropsiaron todos los perros con dosis alta el día después de la exposición final.

La exposición a estas dosis extremadamente altas dio como resultado la muerte de un perro del grupo de dosis alta después de tres días de exposición sacrificándose los tres perros restantes en estados de moderadamente debilitados a moribundos. Este tratamiento de dosis intensiva provocó edema pulmonar, una secuela de una degeneración microscópicamente reconocible, necrosis e inflamación de las superficies epiteliales que revisten los bronquios y la laringe y las superficies mucosas de la nariz y los labios. Estas lesiones eran potencialmente mortales y más graves en el grupo de dosis alta, pero se consideró que podían sobrevivirse a la dosis baja, basándose en el estado clínico de los animales. A pesar de estas dosis más altas, no hubo cambios en la patología clínica que indicaran la mielosupresión inducida por doxorubicina. Hubo pruebas microscópicas de la depleción linfocítica en los ganglios linfáticos regionales del tracto gastrointestinal y el aparato respiratorio que sugieren el drenaje regional de la doxorubicina libre a los ganglios linfáticos de drenaje de los sistemas GI y torácico. Los valores de GB aumentaron verdaderamente en el grupo de dosis alta, un cambio asociado con la respuesta inflamatoria observada en el aparato respiratorio. No hubo otros cambios en la patología clínica dignos de mención distintos del aumento de la fosfatasa alcalina en suero en el grupo de dosis alta, un cambio no específico, debido probablemente a daños en el tejido del aparato respiratorio.

Generalmente, los cambios observados a dosificaciones moderadas y altas fueron edema, aumento del recuento de glóbulos blancos y aumento de la tasa respiratoria. La histopatología reveló la depleción linfocítica GI y torácica para las dosis moderadas y altas, respectivamente. Se observó toxicidad del aparato respiratorio incluyendo la degeneración epitelial de las vías respiratorias e inflamación moderada a severa a dosificaciones aumentadas. La biodisponibilidad fue de baja a moderada, indicando un proceso que limita la tasa de absorción en movimiento del fármaco en la circulación sistémica. Se espera que la toxicidad que limita la dosis probable de doxorubicina sea la toxicidad del aparato respiratorio en lugar de una toxicidad sistémica.

Además, se realizó un estudio de aumento de dosis en un programa de exposición semanal. Se administraron dosis iniciales de 12 mg depositadas a través de un tubo endotraqueal a los pulmones, con una 5ª dosis semanal de 18 mg depositada en los pulmones. Esto proporcionó una dosis corporal total de de 24 a 36 mg/m<sup>2</sup>. Los resultados de este ensayo de dosis repetida fueron similares en carácter (pero no en gravedad) a los de las pruebas de dosis más altas. Los animales sobrevivieron a este régimen de tratamiento con una evidencia clínica mínima de toxicidad y ninguna evidencia de cambios sistémicos. Histológicamente, no hubo ninguna evidencia de inflamación y degeneración epitelial del aparato respiratorio.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 9 - Doxorubicina

| Resultados resumidos de los estudios de búsqueda del intervalo de dosis y viabilidad en perros |                      |   |                            |                                      |                   |   |   |  |  |  |
|--|----------------------|---|----------------------------|--------------------------------------|-------------------|---|---|--|--|--|
| Quimioterapia  | Dosis i.v.           | Dosis de inhalación   | Dosis pulmonar depositada* | Estado clínico                       | Patología clínica | Histopatología  | Toxicidad del aparato respiratorio  | Biodisponibilidad                          | Toxicidad que limita la dosis probable |  |
| Ejemplo 4F<br>Viabilidad de doxorubicina   | 20 mg/m <sup>2</sup> | 20 mg/m <sup>2</sup> x 1                                      | 5 mg                       | Sin cambio                           | Sin cambio        | Sin cambio  | Sin cambio  | Baja-moderada (tasa de absorción limitada) | Toxicidad del aparato respiratorio     |  |
|  |                      | 40 mg/m <sup>2</sup> x 3                                      | 10 mg x 3 dosis            | Edema pulmonar leve moderado<br>↑IRR | ↑GB               | Depleción linfóide GI y torácica                        | Degeneración epitelial de las vías respiratorias  |  |  |  |
|  |                      | 120 mg/m <sup>2</sup> x 3                                     | 30 mg x 3 dosis            | Edema marcado<br>↑↑IRR               | ↑↑GB              | Depleción linfóide torácica                             | Inflamación moderada-grave  |  |  |  |
| Ejemplo 6R<br>Búsqueda del intervalo de dosis de doxorubicina                                  | ND                   | 24-36 mg/m <sup>2</sup> (prescripción de 5 veces a la semana) | 12-18 mg por dosis         | Edema pulmonar leve transitorio      | ↓GB               | Depleción linfóide mesentérica y torácica leve-moderada | Degeneración leve-moderada del epitelio de las vías respiratorias<br>Inflamación intersticial leve-moderada | Baja-moderada                              | Toxicidad del aparato respiratorio     |  |
|  |                      |   |                            |                                      |                   |   |   |  |  |  |

↑ Aumento ↓ Disminución IRR - tasa respiratoria aumentada (increased respiratory rate) GB - glóbulos blancos

\* -Dividir la dosis pulmonar depositada en mg entre 40 para obtener la dosis pulmonar depositada en mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar.

## ES 2 285 743 T3

Los niveles en plasma de doxorubicina dependían de la dosis y mostraron una clara evidencia de la acumulación del fármaco, incluyendo aumentos diarios en la C<sub>máx</sub> (concentración máxima en sangre) y perfiles de tipo estado estacionario, que sugerían que había una absorción de tasa limitada del pulmón a la sangre con acumulación significativa de doxorubicina en los pulmones tras cada exposición adicional suministrada a una frecuencia de intervalos diarios. Se consideró que esta acumulación era probablemente responsable de los daños de los tejidos observados.

En referencia de nuevo a las tablas 7 y 9, se administró un intervalo de dosis de inhalación de 20-40 mg/m<sup>2</sup> en cinco dosis semanales que dieron como resultado una exposición corporal de aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 20 mg, un intervalo de dosis pulmonar depositada de aproximadamente de 10 a aproximadamente 20 mg o un intervalo de aproximadamente de 0,25 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 0,5 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar. El estado clínico incluía un aumento de la tasa respiratoria y edema pulmonar transitorio leve. Se observó una disminución en el recuento de glóbulos blancos para las dosificaciones más altas. La histopatología reveló depleción linfocítica y torácica de leve a moderada. La toxicidad del aparato respiratorio observada fue una degeneración de leve a moderada del epitelio de las vías respiratorias. Se observó una inflamación intersticial de moderada a marcada con algo de fibrosis limitada. Se observó que la biodisponibilidad era de baja a moderada estando la absorción limitada por la tasa. La toxicidad que limita la dosis probable parece ser de nuevo la toxicidad del aparato respiratorio.

### Ejemplo de referencia 3F y 3R

En referencia ahora a la tabla 10, se administraron inicialmente 1,4 mg de vincristina por vía i.v.. Tras el periodo de lavado se realizó una prueba de viabilidad de la inhalación. Se formuló la vincristina en un vehículo del 50% de agua/50% etanol. Se administró una dosis única de 2,8 mg/m<sup>2</sup> de vincristina que proporcionó aproximadamente una dosis corporal de 1,8 mg, una dosis pulmonar depositada de aproximadamente 0,9 mg o aproximadamente 2,25 mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar. No se observaron cambios en el animal a partir de esta dosis.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 10 - Vincristina &amp; vinorelbina

| Resultados resumidos de los estudios de búsqueda del intervalo de dosis y viabilidad en perros |                       |   |                            |                |                   |   |   |                   |  |  |
|--|-----------------------|---|----------------------------|----------------|-------------------|---|---|-------------------|--|--|
| Quimioterapia  | Dosis i.v.            | Dosis de inhalación   | Dosis pulmonar depositada* | Estado clínico | Patología clínica | Histopatología  | Toxicidad del aparato respiratorio                      | Biodisponibilidad | Toxicidad que limita la dosis probable |  |
| †Ejemplo 3F Viabilidad de vincristina  | 1,4 mg/m <sup>2</sup> | 2,8 mg/m <sup>2</sup> x 1                                       | 0,7 mg                     | Normal         | Normal            | Sin cambios   | Sin cambios   | Sin determinar    | Sin determinar                         |  |
| †Ejemplo 3R Búsqueda del intervalo de dosis de vincristina                                     | ND                    | 1,1-3,0 mg/m <sup>2</sup> (prescripción de 6 veces a la semana) | 0,55-1,5 mg/dosis          | Normal         | ↓GB               | Depleción linfocítica y de la médula ósea mínima-leve | Inflamación intersticial mínima                         | Sin determinar    | Mielosupresión                         |  |
| †Ejemplo 3R Búsqueda del intervalo de dosis de vinorelbina                                     | ND                    | 12-30 mg/m <sup>2</sup> (prescripción de 5 veces a la semana)   | 6-15 mg por dosis          | Normal         | ↓GB               | Depleción linfocítica y de la médula ósea mínima-leve | Inflamación de las vías respiratorias y pulmonar mínima | Sin determinar    | Mielosupresión                         |  |

↑ Aumento ↓ Disminución IRR - tasa respiratoria aumentada (increased respiratory rate) GB - glóbulos blancos  
 \* - Dividir la dosis pulmonar depositada en mg entre 40 para obtener la dosis pulmonar depositada en mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar.  
 †Referencia

## ES 2 285 743 T3

En referencia ahora a las tablas 7 y 10, se realizaron las pruebas de búsqueda del intervalo de vincristina inhalada en el intervalo de 0,5 a 1,5 mg de vincristina pulmonar depositada administrada en dosis de seis veces a la semana. Por tanto, la cantidad de dosis pulmonar depositada osciló desde aproximadamente 12,5-37,5  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de área superficial pulmonar. Esto correspondía a una dosis corporal total de 50-150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o 1,0-3,0  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal. Este intervalo de dosis está cerca y generalmente por encima de los intervalos de dosis típicos para vincristina suministrada por vía i.v.. Pero en los ejemplos proporcionados en el presente documento, se administró la dosis completa a los pulmones. La vincristina es un fármaco potente y provoca mielosupresión y neurotoxicidad significativas a dosis por encima de 1,0  $\text{mg}/\text{m}^2$  suministradas por vía sistémica. Los resultados de los estudios de inhalación piloto mostraron que el fármaco se toleró bien a todas las dosis administradas por administración pulmonar con poca o ninguna evidencia de toxicidad del aparato respiratorio produciéndose depleción linfocítica leve/mielosupresión solamente a las dosis más altas suministradas (2,0-3,0  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

### Ejemplo de referencia 4R

Se evaluó la vinorelbina, que es también un alcaloide de la vinca en una prueba piloto de exposición repetida. Comparada con la vincristina, la vinorelbina era aproximadamente de 5-10 veces menos potente para producir toxicidad, pero producía tipos de cambios similares. La vinorelbina administrada mediante administración pulmonar directamente en los pulmones de los perros mediante un tubo endotraqueal, semanalmente (durante 5 semanas) a dosis en aumento, se toleró bien. Se seleccionó inicialmente una dosis de 6 mg depositada en el pulmón y se aumentó hasta 15 mg depositada en el pulmón. Esto representó una exposición de superficie pulmonar de ~0,15-0,375  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área superficial pulmonar y dosis corporales totales de 12-30  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Este régimen de tratamiento produjo efectos muy mínimos en el aparato respiratorio, caracterizados principalmente por una ligera inflamación. A niveles de dosis más altos, la vinorelbina inhalada produjo niveles sanguíneos suficientes para producir mielosupresión de leve a moderada y depleción linfocítica, siendo ambas reversibles y de una gravedad que no era potencialmente mortal.

### Ejemplo de referencias 5F y 5R

Una prueba adicional de concepto, las pruebas de inhalación piloto implicaban etopósido. El etopósido es un fármaco citotóxico, representativo de una clase de fármacos conocidos como inhibidores de la topoisomerasa II. Suministrado por vía oral o vía i.v. el etopósido provoca toxicidad sistémica citotóxica típica, incluyendo mielosupresión, toxicidad GI grave y alopecia. El etopósido es un fármaco altamente insoluble y por tanto difícil de formular. El vehículo usado clínicamente provoca también efectos adversos, predominantemente reacciones de tipo anafiláctico.

En esta invención, se formuló de nuevo el etopósido en un vehículo novedoso, dimetilacetamida (DMA) que no provoca reacciones anafilácticas. Aunque la DMA no puede usarse para la administración i.v. debido a la toxicidad sistémica, se mostró que era un vehículo de administración seguro para la vía de administración pulmonar. Se suministró el etopósido en un vehículo del 100% de DMA. Esta formulación permitió la formación de los tamaños de partícula apropiados. En estas pruebas, se suministraron dosis en aumento de etopósido a los perros en un programa semanal. La dosis inicial usada fue de 25 mg de etopósido depositado en la región pulmonar con una 6ª dosis y final administrada de 80 mg depositada en la región pulmonar. Esto equivalía a un intervalo de dosis de 50-160  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal. Este régimen de tratamiento no provocó toxicidad sistémica e inflamación solamente mínima del pulmón y ningún daño manifiesto del aparato respiratorio. Además, hubo buena evidencia de depleción linfocítica de los ganglios linfáticos torácicos, en ausencia de cambios sistémicos, indicando que el fármaco se drenaba directamente a través del sistema linfático regional. Esto proporcionaría una eficacia terapéutica regional adicional para ocuparse de las células metastásicas.

Una prueba farmacocinética adicional del etopósido inhalado mostró que el fármaco tenía una biodisponibilidad moderadamente buena. Una dosis única inhalada total depositada de 260  $\text{mg}/\text{m}^2$  (aproximadamente 65 mg de fármaco depositados en la región pulmonar) produjo niveles sanguíneos de etopósido similares a una dosis i.v. de 50  $\text{mg}/\text{m}^2$  (véanse las figuras 1-3). En otras palabras, para alcanzar concentraciones en sangre similares se suministró aproximadamente 5X más fármaco mediante inhalación, una dosis que no provocó ni toxicidad sistémica ni en el aparato respiratorio.

### Ejemplo de referencia 6F

Una prueba adicional de concepto, los estudios de inhalación implicaban el fármaco citotóxico 9-aminocamptotecina (9-AC) que está dentro de la clase de fármacos conocida como camptotecinas. Como el etopósido, la 9-AC es insoluble y difícil de formular. Apoyando el concepto y las reivindicaciones de esta invención, los inventores generaron aerosoles de 9-AC formulados como una microsuspensión en un vehículo acuoso (100% de agua).

Se administraron estos aerosoles a los perros en dosis diarias de 40  $\text{mg}/\text{m}^2$  de área de superficie corporal (10 mg de fármaco depositados en la región pulmonar) durante 3 días consecutivos. El tratamiento por inhalación produjo niveles del fármaco en plasma más bajos que una dosis i.v. de 10  $\text{mg}/\text{m}^2$ . La dosis de inhalación diaria fue 4 veces superior a

## ES 2 285 743 T3

la dosis i.v. y la dosis acumulada total de inhalación en 3 días fue 12 veces superior a la dosis única i.v. suministrada (que provoca toxicidad sistémica leve). A pesar de las dosis significativamente superiores suministradas mediante inhalación, no hubo efectos tóxicos medibles (ni efectos locales en el aparato respiratorio ni cambios sistémicos). Los resultados de estas pruebas apoyaron el concepto de mejora de la seguridad global e intensificación de la dosis en el aparato respiratorio y también demostró el concepto con microsuspensiones en forma de aerosol de fármacos quimioterápicos.

### Ejemplo de referencia 7F

Además, se amplió este ensayo de viabilidad para examinar otro agente quimioterápico que contenía platino, carboplatino. Se usó la formulación clínica habitual usando agua. El carboplatino se considera generalmente menos tóxico que el cisplatino a dosis comparables, y esto parecía concordar con los resultados observados cuando se administraban los dos agentes mediante inhalación. Las dosis inhaladas de hasta 30 mg de carboplatino depositadas a través de un tubo endotraqueal en los pulmones de perros (60 mg/m<sup>2</sup> de dosis corporal total) no produjeron evidencia de toxicidad sistémica ni del aparato respiratorio directa.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 11 - Etopósido &amp; 9-aminocamptotecina (9-AC)

| Resultados resumidos de los estudios de búsqueda del intervalo de dosis y viabilidad en perros |                      |   |                            |                |                   |   |                                    |                   |  |  |
|--|----------------------|---|----------------------------|----------------|-------------------|---|------------------------------------|-------------------|--|--|
| Quimioterapia  | Dosis i.v.           | Dosis de inhalación   | Dosis pulmonar depositada* | Estado clínico | Patología clínica | Histopatología                              | Toxicidad del aparato respiratorio | Biodisponibilidad | Toxicidad que limita la dosis probable |  |
| †Ejemplo 5F Viabilidad del etopósido   | 50 mg/m <sup>2</sup> | 260 mg/m <sup>2</sup> x 3 (dosis total de 780 mg/m <sup>2</sup> ) | 65 mg x 3 dosis            | Normal         | Sin cambios       | Depleción linfoide torácica leve            | Nada                               | Moderada          | Sin determinar                         |  |
| †Ejemplo 5F Búsqueda del intervalo de dosis de etopósido                                       | ND                   | 50-160 mg/m <sup>2</sup> (prescripción de 6 veces por semana)     | 25-80 mg de dosis          | Normal         | Sin cambios       | Depleción linfoide torácica leve - moderada | Inflamación intersticial leve      | Moderada          | Sin determinar                         |  |
| †Ejemplo 6F Viabilidad de 9-AC   | 10 mg/m <sup>2</sup> | 40 mg/m <sup>2</sup> x 3 (total de 120 mg/m <sup>2</sup> )        | 10 mg x3 dosis             | Normal         | Sin cambios       | Depleción linfoide mínima                   | Inflamación intersticial mínima    | Moderada -alta    | Sin determinar                         |  |

\* - Dividir la dosis pulmonar depositada en mg entre 40 para obtener la dosis pulmonar depositada en mg/m<sup>2</sup> de área superficial pulmonar.

†Referencia

## ES 2 285 743 T3

Ejemplos 5 a 12 y ejemplo de referencia 8

5 Estos ejemplos de referencia ilustran los resultados del tratamiento clínico de perros que padecen cáncer de pulmón en estadio final en los que otros tratamientos han fallado. Para el tratamiento se anestesiaron los perros y el tratamiento por inhalación fue a través de un tubo endotraqueal.

10 Se realizó este ensayo preliminar para determinar si el tratamiento de quimioterapia por inhalación podía usarse con éxito en animales con tumores pulmonares. Inicialmente se estudiaron nueve perros con una enfermedad pulmonar neoplásica. Se usaron tres fármacos diferentes (doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, y paclitaxel) a las dosis y programa resumidos en la tabla 12.

15 Un perro de raza mixta de 16 años de edad no tenía evidencias de tumor en el pulmón tras la escisión de un tumor pulmonar primario, pero tenía evidencias de metástasis en los ganglios linfáticos hiliares, un signo de que la metástasis aparecería pronto en el pulmón. Sin embargo, los resultados mostraron que no se desarrolló metástasis en el pulmón durante cuatro meses tiempo durante el que el perro recibió cuatro tratamientos de doxorubicina inhalada. En otros seis perros, había metástasis en el pulmón y en cada uno de estos, la quimioterapia inhalada detuvo el crecimiento de la metástasis, es decir había enfermedad estable (o SD, stable disease). En dos perros, la quimioterapia por inhalación no fue eficaz y había enfermedad progresiva (o PD, progressive disease). Debido a que no se suministró quimioterapia a estos perros por la vía intravenosa, los tumores fuera del pulmón avanzaron incluso cuando se estabilizaron los tumores pulmonares. Así, los resultados demostraron que la quimioterapia por inhalación era eficaz en el tratamiento local del cáncer de pulmón en el perro.

25

(Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65



ES 2 285 743 T3

TABLA 12

| Resumen de los resultados clínicos preliminares en perros |  |   |  |                     |   |
|---|--|---|--|---------------------|---|
| Ej.   | Tipo de perro y edad                     | Diagnóstico   | Tratamiento por inhalación*  | Duración del ensayo | Resultados  |
| 5   | Galgo afgano<br>10 años de edad          | Carcinoma de pulmón avanzado  | 5 mg de Dox, x 1   | 1 semana            | PD extrapulmonar  |
| 10  | Cocker Spaniel<br>10-12 años de edad     | Metástasis pulmonar a partir del melanoma extirpado                     | 5 mg de Dox, x 2<br>0,5 mg de vincristina, una vez                       | 2 meses             | SD pulmonar, murió<br>PD extrapulmonar, murió                     |
| 15  | Beagle<br>7 años de edad                 | Carcinoma tiroideo con metástasis pulmonar                              | 5 mg de Dox, x 4   | 4 meses             | SD pulmonar<br>PD tiroidea & extrapulmonar, murió                 |
| 20  | Labrador<br>8 años de edad               | Carcinoma tiroideo con metástasis pulmonar                              | 5 mg de Dox, x 2   | 2 meses             | SD pulmonar<br>PD tiroidea & metástasis cerebral, murió           |
| 25  | Raza mixta<br>16 años de edad            | Ganglios linfáticos hiliares positivos, primarios pulmonares extirpados | 5 mg de Dox, x 4   | 4 meses             | Sin metástasis pulmonar<br>Muerte (metástasis del SNC)            |
| 30  | Rottweiler<br>3 años de edad             | Osteosarcoma distal extirpado, nódulo pulmonar                          | 7 mg de Dox, x 2<br>15 mg de cisplatino x 1                              | 1 mes               | PD pulmonar<br>prescripción adicional rechazada                   |
| 35  | Raza mixta<br>14 años de edad            | Metástasis pulmonar (carcinoma)   | (5 mg de Dox + 25 mg de CTX), x 3<br>5 mg de Dox, x 1                    | 2 - 1/2 meses       | SD pulmonar<br>PD visceral & extrapulmonar, murió                 |
| 40  | Retriever de pelo liso<br>8 años de edad | Adenocarcinoma salivar extirpado, Metástasis pulmonar                   | 22,5 mg de paclitaxel, QW x 4  | 2 - 1/2 meses       | SD (4 semanas) pulmonar<br>PD pulmonar, prescripción interrumpida |
| 45  | Husky<br>16 años de edad                 | Adenocarcinoma mamario avanzado, Metástasis pulmonar                    | 22,5 mg de paclitaxel, x 2<br>(22,5 mg de paclitaxel + 5 mg de Dox), x 2 | 2 meses             | SD pulmonar   |
| 50  |  |   |  |                     |   |
| 55  |  |   |  |                     |   |
| 60  |  |   |  |                     |   |
| 65  |  |   |  |                     |   |

## ES 2 285 743 T3

\* - Calcular la dosis objetivo. Abreviaturas: PD = enfermedad progresiva, SD = enfermedad estable; Dox = doxorubicina; CTX = ciclofosfamida; QW = cada semana; †Referencia

5

Ejemplos 13 a 24 y ejemplo de referencia 9

10

15

20

Adicionalmente, se llevaron a cabo pruebas en perros usando un protocolo definido. En estas pruebas, los perros con o bien enfermedad metastásica macroscópica, hemangiosarcoma micrometastásico o bien cáncer de pulmón primario micrometastásico se aleatorizaron para recibir o bien doxorubicina, paclitaxel o ambos mediante inhalación a través de un tubo endotraqueal en un diseño cruzado. El tamaño de partícula del aerosol era de 2-3  $\mu\text{m}$  tal como en las pruebas anteriores. El aparato usado fue básicamente el mostrado en la figura 5 y tal como se describió anteriormente. Las formulaciones para la administración de los fármacos fueron tal como sigue: 16 mg/ml de doxorubicina en el 70% de etanol/30% de agua; 75 mg de paclitaxel en aproximadamente el 30% de PEG/70% de etanol. Preferiblemente se administra el paclitaxel con el 0,2% de ácido cítrico para evitar la degradación del fármaco a menos que éste se use inmediatamente después de su preparación. Se administraron los tratamientos una vez cada dos semanas, y si se realizaba un diagnóstico de enfermedad progresiva en dos intervalos consecutivos, se cruzaba al perro al fármaco alternativo. En cada sesión de tratamiento, se extrajeron muestras de sangre para realizar análisis de hematología y bioquímica y se recogió la orina para realizar análisis. Se monitorizó el estado de los tumores radiográficamente.

25

30

Los resultados se resumen en la tabla 13. Las dosis pulmonares depositadas enumeradas en la tabla se basan en estudios de escintigrafía que relacionan las dosis inhaladas con las dosis depositadas. Entre los 10 perros que tenían enfermedad metastásica macroscópica (ejemplos 13-20), que se considera un estado terminal con una esperanza de vida muy corta, 4 perros (en los ejemplos 13, 14, 16, y 19) mostraron enfermedad estable en el pulmón indicando que el fármaco estaba teniendo un efecto positivo. En los 6 perros restantes (véanse los ejemplos 15, 17, 18, y 19), la enfermedad pulmonar avanzó. En dos de los perros con osteosarcoma metastásico (ejemplos 16 y 17) y en el perro con melanoma metastásico (ejemplo 20), hubo respuestas parciales, es decir, había tumores cuyo tamaño disminuyó en más del 50%.

35

Cuatro perros tenían hemangiosarcoma esplénico (ejemplos 21 y 22), una enfermedad que metastatiza invariablemente en el pulmón y es mortal en el plazo de dos a cuatro meses. Se suministró a estos perros doxorubicina mediante inhalación además de quimioterapia intravenosa para controlar la enfermedad sistémica. Los resultados en la tabla 13 muestran que cada uno de los cuatro perros estaba vivo (al menos dos meses en el momento de esta escritura) y que no había evidencia de enfermedad en el pulmón.

40

45

El último grupo de perros (ejemplos 23 y 24 y ejemplo de referencia 9) son los que tenían tumores pulmonares primarios que se extirparon quirúrgicamente. Estos perros tenían metástasis en sus ganglios linfáticos torácicos y tienen una esperanza de vida medida en semanas. Tal como se muestra en la tabla 13, dos perros (ejemplos 23 y 24) recibieron doxorubicina mediante inhalación (1,5 mg) y dos perros (ejemplo de referencia 9) recibieron paclitaxel (20 mg). El perro que recibió cinco tratamientos de doxorubicina estaba vivo sin evidencia de enfermedad 81 días más tarde lo que sugiere que el tratamiento está teniendo un efecto positivo. Un perro (ejemplo 24) recibió dos dosis de doxorubicina y murió de metástasis fuera del pulmón. Los otros dos perros (ejemplo de referencia 9) no tienen evidencia de enfermedad pero no ha pasado tiempo suficiente para determinar cómo de eficaz será el tratamiento.

50

El resultado de estas pruebas, por tanto, confirma los de las pruebas preliminares, de que la quimioterapia por inhalación es eficaz en el tratamiento del cáncer de pulmón.

55

(Tabla pasa a página siguiente)

60

65

TABLA 13

| Eficacia de la quimioterapia por inhalación en perros con cáncer de pulmón   |                             |                  |   |   |
|--|-----------------------------|------------------|---|---|
| Ej.  | Diagnóstico                 | Número de perros | Tratamiento por inhalación*                     | Resultados  |
| 13   | Carcinoma pulmonar          | 1                | 5 mg de DOX (5x) luego 60 mg de paclitaxel (2x) | SD  |
| 14   | Hemangiosarcoma             | 1                | 5 mg de DOX (2x)                                | SD  |
| 15   | metastásico                 | 1                | 5 mg de DOX (1x)                                | PD  |
| 16   | Osteosarcoma metastásico    | 1                | 5 mg de DOX (5x), + 60 mg de paclitaxel (2x)    | SD (PR tras el 3 <sup>er</sup> tratamiento con DOX) |
| 17   | "                           | 3                | 5 mg de DOX (2x), + 60 mg de paclitaxel (1x)    | PD (PR en un perro)                                 |
| 18   | Fibrosarcoma metastásico    | 1                | 5 mg de DOX, (2x)                               | PD  |
| 19   | Liposarcoma metastásico     | 1                | 5 mg de DOX, (4x) + 60 mg de paclitaxel (1x)    | SD  |
| 20   | Melanoma metastásico        | 1                | 60 mg de paclitaxel (2x) + 5 mg de DOX (1x)     | PD (PR observada en los nódulos < 2 cm)             |
| 21   | Hemangiosarcoma esplénico   | 2                | 5 mg de DOX (4x) + quimioterapia sistémica      | Vivo y NED  |
| 22   | "                           | 2                | 1,5 mg de DOX (3x) + quimioterapia sistémica    | Vivo y NED  |
| 23   | Tumor de pulmón primario    | 1                | 1,5 mg de DOX (5x)                              | Vivo y NED  |
| 24   | Enfermedad micrometastásica | 1                | 1,5 mg de DOX (2x)                              | Muerto de metástasis extrapleural                   |
| †9   | extirpada                   | 2                | 20 mg de paclitaxel (1x)                        | vivo y NED  |
| * - Dosis pulmonares depositadas<br>DOX = doxorubicina; (x) = número de tratamientos recibidos; SD = enfermedad estable; PD = enfermedad progresiva; NED = sin evidencia de enfermedad; PR = respuesta parcial (disminución del 50% en el tamaño del tumor)<br>†Referencia |                             |                  |   |   |

El intervalo de dosis seguro y eficaz de los fármacos antineoplásicos por inhalación en seres humanos y animales (por ejemplo perros y animales pequeños similares) se muestran en la tabla 14 a continuación. Pueden calcularse dosis más grandes para animales usando múltiplos de los animales pequeños basándose en la dosis basada en animales pequeños basándose en la relación conocida del peso corporal en kg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. Las dosis exactas variarán dependiendo de factores tales como el tipo y la ubicación del tumor, la edad y tamaño del paciente, el estado físico del paciente y los tratamientos concomitantes que puede requerir el paciente. Las dosis mostradas son para dosis para un ciclo de tratamiento. Puede suministrarse un ciclo de tratamiento, semanalmente,

## ES 2 285 743 T3

mensualmente, dos veces a la semana, tres veces a la semana o diariamente dependiendo del fármaco, paciente, tipo de enfermedad, estadio de la enfermedad etcétera. Se proporcionan cantidades de soporte seguras y eficaces a modo de ejemplo para cada producto, se han publicado por el fabricante respectivo y se resumen en el Physicians Desk Reference.

TABLA 14

| Fármaco   | Dosis animal*<br>mg/m <sup>2</sup> | Dosis ser humano*<br>mg/m <sup>2</sup> |
|---|------------------------------------|--|
| Doxorubicina                                      | de 2 a 90                          | de 3 a 130                             |
| Paclitaxel  | de 6 a 270                         | de 10 a 400                            |
| Vincristina                                       | de 0,06 a 2                        | de 0,1 a 3                             |
| Vinorelbina                                       | de 1,3 a 60                        | de 2 a 90                              |
| Cisplatino  | de 4,6 a 200                       | de 7 a 300                             |
| Etopósido   | de 4,6 a 200                       | de 7 a 300                             |
| 9-Aminocamptotecina                               | de 2,6 a 10                        | de 0,04 a 15                           |
| * - m <sup>2</sup> de área de superficie corporal |                                    |  |

Basándose en los resultados de las pruebas de inhalación en el presente documento con doxorubicina, se espera también que los tratamientos por inhalación con antraciclinas además de doxorubicina se toleren bien y sean eficaces cuando se administran por la vía pulmonar. Basándose en las pruebas de inhalación en el presente documento con vincristina y vinorelbina, se espera que otros alcaloides de la vinca se toleren bien y sean eficaces cuando se administran por la vía pulmonar. Basándose en las pruebas de inhalación en el presente documento para los vesicantes doxorubicina, vincristina, vinorelbina y paclitaxel, de los que todos pueden producir lesiones vesicantes graves, se espera que otros fármacos vesicantes (por ejemplo mecloretamina, dactinomicina, mitramicina, bisantreno, amsacrina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, vinblastina, vindesina, etcétera) se toleren bien y sean eficaces cuando se administran por la vía pulmonar. La excepción, por supuesto, serían fármacos vesicantes que se conoce que muestran una toxicidad pulmonar significativa cuando se administran por vía i.v. (por ejemplo mitomicina-C). A este respecto, una cantidad segura y eficaz de un fármaco o agente en particular es la cantidad que basándose en su potencia y toxicidad proporciona el equilibrio eficacia/riesgo apropiado cuando se administra a través de un medio pulmonar en el tratamiento de neoplasias. De manera similar una cantidad segura y eficaz de un vehículo o soporte es la cantidad basándose en sus características de solubilidad, estabilidad y características de formación de aerosol, que proporciona la cantidad requerida de un fármaco en el sitio apropiado en el sistema pulmonar para el tratamiento de la neoplasia.

Para los fármacos antineoplásicos no vesicantes, basándose en las pruebas de inhalación en el presente documento para los fármacos vesicantes y no vesicantes, se espera que todos los fármacos no vesicantes que no muestran toxicidad pulmonar directa cuando se administran por vía intravenosa se toleren bien y muestren eficacia. La bleomicina y mitomicina-C, por ejemplo, muestran toxicidad pulmonar suficiente para excluirse, excepto cuando se usa un quimio-protector. A este respecto normalmente se espera que carmustina, dacarbazina, melfalán, metotrexato, mercaptopurina, mitoxantrona, esorubicina, tenipósido, aclacinomicina, plicamicina, estrepto-zocina, menogarilo se toleren bien y muestren eficacia. De manera similar, los fármacos de clasificación desconocida en el presente, tales como geldanamycin, briostatina, suramina, carboxiamido-triazoles tales como aquellos en la patente estadounidense 5.565.478, onconasa, y SU101 y su metabolito activo SU20 se espera probablemente que se toleren bien y muestren eficacia sometida a la limitación de la toxicidad pulmonar. Estos fármacos se administrarían mediante los mismos métodos descritos para los fármacos antineoplásicos sometidos a prueba. Se formularían con una cantidad segura y eficaz de un vehículo y se administraría en cantidades y en un programa de dosificación seguro y eficaz para tratar la enfermedad neoplásica.

La toxicidad pulmonar de los compuestos que van a administrarse mediante inhalación es una consideración importante. Tal como se mencionó anteriormente, una de las consideraciones principales es si el fármaco muestra una toxicidad pulmonar significativa cuando se inyecta por vía i.v. Aunque casi todos los fármacos antineoplásicos son tóxicos para el organismo y por tanto posiblemente muestran toxicidad pulmonar si se suministran en una dosis suficientemente grande, la prueba para determinar la toxicidad pulmonar, tal como se usa en el presente documento, requiere una toxicidad pulmonar significativa a la dosis más alta recomendada por el fabricante que ha de administrarse a un paciente. La determinación de si un fármaco muestra toxicidad pulmonar suficiente por vía i.v. así como para excluirlo del grupo de fármacos útiles para su administración pulmonar, puede realizarse a partir de las recomendaciones del fabricante del fármaco tal como se publican en el Physicians Desk Reference (véase "Physicians Desk Reference" 1997, (Medical Economics Co.), o ediciones posteriores del mismo), en otros manuales farmacológicos publicados para los proveedores de asistencia sanitaria, archivos disponibles al público del fabricante con la FDA, o

## ES 2 285 743 T3

en la bibliografía distribuida directamente por los fabricantes a los médicos, hospitales, y similares. Por ejemplo en el “Physicians Desk Manual” 1997:

- 5 • Doxorubicina (Astra) págs. 531-533 - vesicante, no existe indicación de toxicidad pulmonar aunque sí existe toxicidad cardíaca, toxicidad hematológica particularmente leucocitopenia y mielosupresión; también se observan lesiones de extravasación;
- 10 • Idarubicina (Farmacia & Upjohn) págs. 2096-2099 - vesicante, la toxicidad primaria parece ser mielosupresión no se hace mención a la toxicidad pulmonar haciendo el fármaco útil en la presente invención;
- 15 • Etopósido (Astra) págs. 539-541 - sin indicación de toxicidad pulmonar, pero es importante la toxicidad hematológica que limita la dosis;
- 20 • Paclitaxel (Bristol-Meyers Squibb) págs. 723-727 - vesicante, no se menciona toxicidad pulmonar para paclitaxel, pero es importante la supresión (principalmente neutropenia) de la médula ósea que limita la dosis;
- 25 • Bleomicina (Blenoxane® Bristol-Meyers Squibb) págs. 697-699, se producen toxicidades pulmonares en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con el fármaco administrado por vía i.v., esto hace a la bleomicina inaceptable para su administración pulmonar;
- 30 • Mitomicina C (Mutamycin® Bristol-Meyers Squibb) - vesicante, se ha producido toxicidad pulmonar poco frecuente pero grave potencialmente mortal mediante administración i.v., esta toxicidad pulmonar grave potencialmente mortal aunque poco frecuente muestra que el fármaco muestra toxicidad pulmonar sustancial;
- 35 • Metotrexato (Immunex) págs. 1322-1327 - PM = 454, la toxicidad primaria parece ser hepática y hematológica, los signos de toxicidad pulmonar deberían monitorizarse detenidamente para detectar los signos de las lesiones;
- 40 • Dactinomicina (Merck & Co.) - vesicante, la toxicidad primaria parece ser oral, gastrointestinal, hematológica y dermatológica; no se hace mención a la toxicidad pulmonar haciendo al fármaco aceptable;
- 45 • Mecloretamina (Merck & Co.) - vesicante, la toxicidad primaria parece ser renal, hepática y de médula ósea, no se hace mención a la toxicidad pulmonar haciendo al fármaco aceptable;
- 50 • Irinotecan (Camptosar® Farmacia & Upjohn) - un derivado de camptotecina, la toxicidad primaria parece ser neutropenia y diarrea grave, no se hace mención a la toxicidad pulmonar haciendo al fármaco útil;
- 55 • Vincristina (Oncovin® Lilly) págs. 1521-1523 - extremadamente tóxico con alta actividad vesicante encontrada en las pruebas en el presente documento, pero no se observa toxicidad pulmonar;
- 60 • Vinblastina (Velban® Lilly) págs. 1537-1540 - extremadamente tóxica con alta actividad vesicante encontrada en las pruebas en el presente documento, pero no se observa toxicidad pulmonar.

La lista anterior es a modo de ejemplo.

45 Los métodos y formulaciones pueden contener quimioprotectores y se administran mediante inhalación para prevenir la toxicidad y particularmente la toxicidad pulmonar que puede provocarse por los fármacos antineoplásicos. El método permitiría el uso mediante inhalación de fármacos antineoplásicos que muestran toxicidad pulmonar o reduciría la probabilidad de toxicidad pulmonar. Un método incluiría tratar a un paciente que tiene una neoplasia, a través de la administración por inhalación, una cantidad farmacéuticamente aceptable de un fármaco antineoplásico altamente tóxico y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un quimioprotector, en el que el quimioprotector reduce o elimina los efectos tóxicos en el paciente que son un resultado de inhalar el fármaco antineoplásico altamente tóxico. Más exhaustivamente, otra realización incluye una combinación de fármaco antineoplásico y quimioprotector inhalado que reduce o elimina la toxicidad en el aparato pulmonar o aparato respiratorio en el paciente. El quimioprotector puede administrarse con el fármaco antineoplásico mediante inhalación, o ambos mediante inhalación y por vía i.v., o puede administrarse el quimioprotector solo.

60 Se conoce, por ejemplo, que dexrazoxano (ICRF-187) cuando se suministra mediante inyección intraperitoneal a ratones es protector contra daños pulmonares inducidos por la bleomicina suministrada mediante inyecciones subcutáneas. Véase por ejemplo Herman, Eugene *et al.*, “Morphologic and morphometric evaluation of the effect of ICRF-187 on bleomycin-induced pulmonary toxicity”, *Toxicology* 98, (1995) págs. 163-175, cuyo texto se incorpora como referencia tal como si se hubiera reescrito totalmente en el presente documento. Los ratones pretratados con inyecciones intraperitoneales de dexrazoxano antes de inyectarles bleomicina por vía subcutánea mostraron una reducción de las alteraciones pulmonares, particularmente fibrosis, en comparación con otro grupo de ratones que no se pretrató. Los siguientes ejemplos (referencia) ilustran el uso de un quimioprotector mediante inhalación junto con un fármaco antineoplásico.

## ES 2 285 743 T3

### Ejemplo 25

Se disuelve dexrazoxano (ICRF-187) en una formulación líquida farmacéuticamente aceptable y se administra a un paciente como un aerosol usando el aparato y métodos descritos en el presente documento, a una dosis que oscila de desde 10 mg hasta 1000 mg durante un periodo de desde un minuto hasta un día antes de suministrarle un fármaco quimioterápico tal como doxorubicina mediante inhalación. La doxorubicina se suministra en una dosis de desde 1 mg hasta 50 mg.

### Ejemplo de referencia 10

Se administra dexrazoxano (ICRF-187) tal como se describió en el ejemplo 25 al mismo tiempo o hasta dos horas antes de suministrar bleomicina mediante inyección intravenosa. La dosis de dexrazoxano oscila de desde aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 30 veces la dosis de bleomicina. La dosis de bleomicina por vía i.v. oscila de desde aproximadamente 5 hasta 40 unidades/m<sup>2</sup>.

### Ejemplo de referencia 11

Se administra dexrazoxano (ICRF-187) tal como se describe en el ejemplo 34 al mismo tiempo o hasta dos horas antes de administrar bleomicina mediante inhalación. La dosis de dexrazoxano oscila de desde aproximadamente 2 veces hasta aproximadamente 30 veces la dosis de bleomicina. La dosis de bleomicina mediante inhalación oscila de desde 5 hasta 40 unidades/m<sup>2</sup> a intervalos de desde 1 semana hasta 4 semanas.

Los quimioprotectores tales como mesna (ORG-2766), y etiofos (WR2721) pueden usarse de una manera similar a la descrita en el ejemplo 25 y ejemplos de referencia 10 y 11, anteriores.

### *Politerapia*

Otra realización de la invención contempla la coadministración farmacológica por la vía pulmonar, y por (1) otras vías locales, y/o (2) sistémicamente por vía i.v.. Los resultados de las pruebas clínicas en perros indican que, aunque la vía de administración pulmonar controlará de hecho las células neoplásicas que aparecen o metastásicas en el aparato pulmonar, las células neoplásicas pueden continuar proliferando en cualquier otra parte del organismo. Esta realización proporciona dosis eficaces de fármaco en el pulmón administradas a través del pulmón y fármaco adicional administrado a través de (1) otros sitios locales (por ejemplo, los tumores de hígado pueden tratarse también a través de la instilación por la arteria hepática, el cáncer de ovarios mediante administración intraperitoneal) y/o puede(n) proporcionarse fármaco(s) adicional(es) sistémicamente por vía i.v. a través del sistema circulatorio general. La administración puede ser al mismo tiempo, o administración seguida de cerca en el tiempo por una o más de las otras vías terapéuticas. Los beneficios son que pueden suministrarse dosificaciones mucho más altas a los tejidos afectados y puede mantenerse un control eficaz de las neoplasias en múltiples sitios críticos en comparación con el uso de un único modo de administración.

Dentro del alcance de la invención también se contempla la combinación de de fármacos para el tratamiento de quimioterapia de combinación. Los beneficios se conocen bien en el tratamiento de cáncer que usa quimioterapia de combinación mediante otras vías de administración. Por ejemplo, combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción tales como un agente alquilante más un veneno mitótico más un inhibidor de la topoisomerasa. Tales combinaciones aumentan la probabilidad de destruir los tumores que se componen de células con muchas sensibilidades farmacológicas diferentes. Por ejemplo, algunos se eliminan fácilmente mediante agentes alquilantes mientras que los venenos mitóticos eliminan otros más fácilmente.

También puede combinarse el método para el tratamiento por inhalación descrito en el presente documento y la aplicación de radioterapia, terapia génica y/o inmunoterapia. Otras combinaciones incluyen el método inmediatamente anterior combinado con quimioterapia aplicada por vía i.v. y/o tratamiento local.

En el presente documento se describen también formulaciones para paclitaxel. En estas formulaciones es útil etanol del 100% al 40%. Sin embargo, para obtener un mejor control del tamaño de partícula y generación de aerosol estable se prefiere la adición de polietilenglicol (PEG). Aunque puede usarse el PEG al 1-60%, se prefiere más PEG al 8-40%, y PEG al 10-30% es óptimo. Una combinación adicional incluye también la adición del 0,01 al 2% de un ácido orgánico o inorgánico, preferiblemente un ácido orgánico tal como ácido cítrico y similares. Añadiéndose el ácido para estabilizar la formulación. Con respecto al uso clínico en inhalación, se encontró que el ácido cítrico en agua producía efectos de tusivos y bronquioconstrictivos. El PEG puede mejorar este efecto. La formulación contiene una cantidad segura y eficaz de paclitaxel útil para el tratamiento de neoplasias.

Aunque las formas de la invención descritas en el presente documento constituyen fundamentalmente las realizaciones preferidas, son posibles muchas otras. Ha de entenderse que pueden hacerse diversos cambios sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

5 1. Uso de una dosis segura y eficaz de un fármaco anticancerígeno no encapsulado en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable para la preparación de una formulación para tratar una neoplasia en un paciente mediante inhalación, en el que el fármaco anticancerígeno se selecciona del grupo que consiste en epirubicina, daunorubicina, metoximorfolinodoxorubicina, cianomorfolinildoxorubicina, doxorubicina e idarubicina, y en el que el fármaco anticancerígeno se inhala en ausencia de perfluorocarbono.

10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la dosis segura y eficaz proporciona una dosis para animales de aproximadamente 2 a 90 mg/m<sup>2</sup> o una dosis para seres humanos de aproximadamente 3 a 130 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, en el que las dosis se basan en el área de superficie corporal.

15 3. Uso según reivindicaciones 1 ó 2, en el que el fármaco anticancerígeno se inhala como un aerosol líquido o como un aerosol pulverizado.

4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la neoplasia es una neoplasia pulmonar, una neoplasia de cabeza y cuello, u otra neoplasia sistémica.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

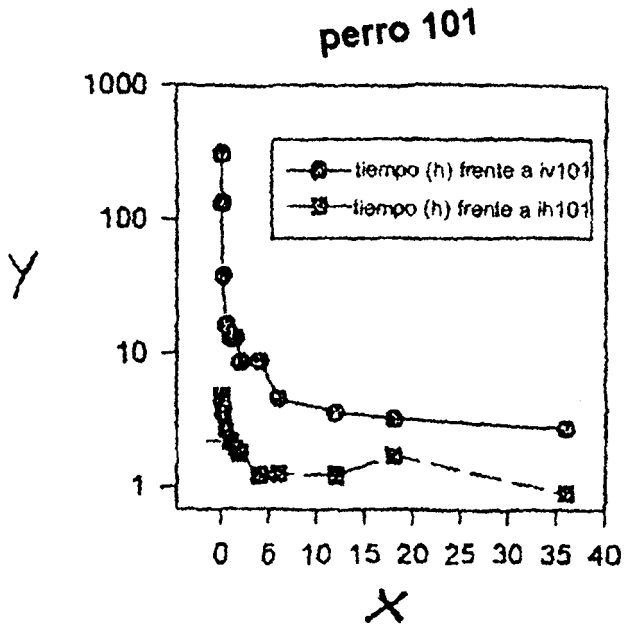


FIG.1

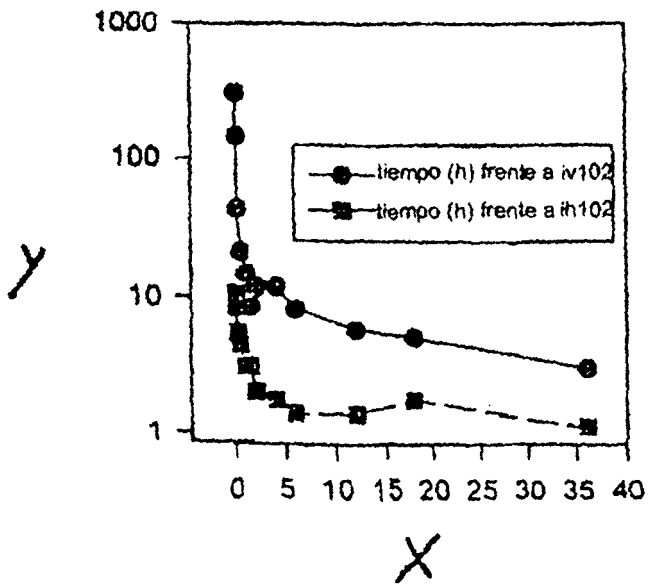


FIG.2



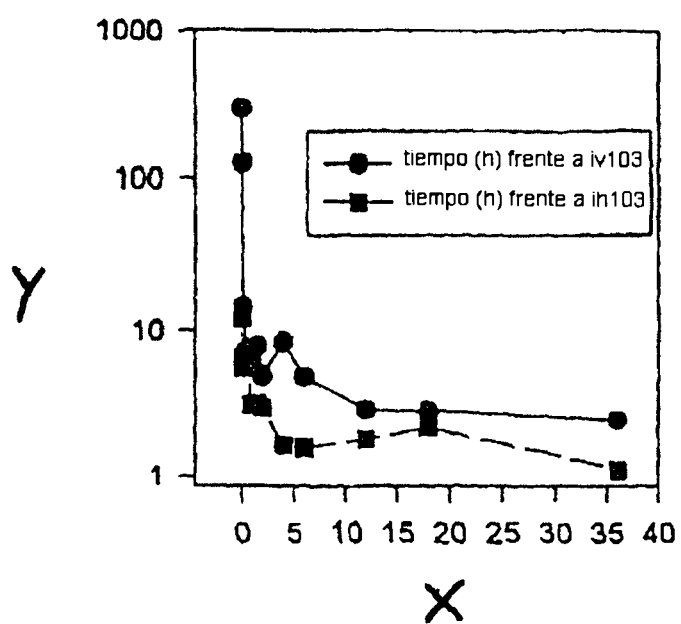


FIG. 3

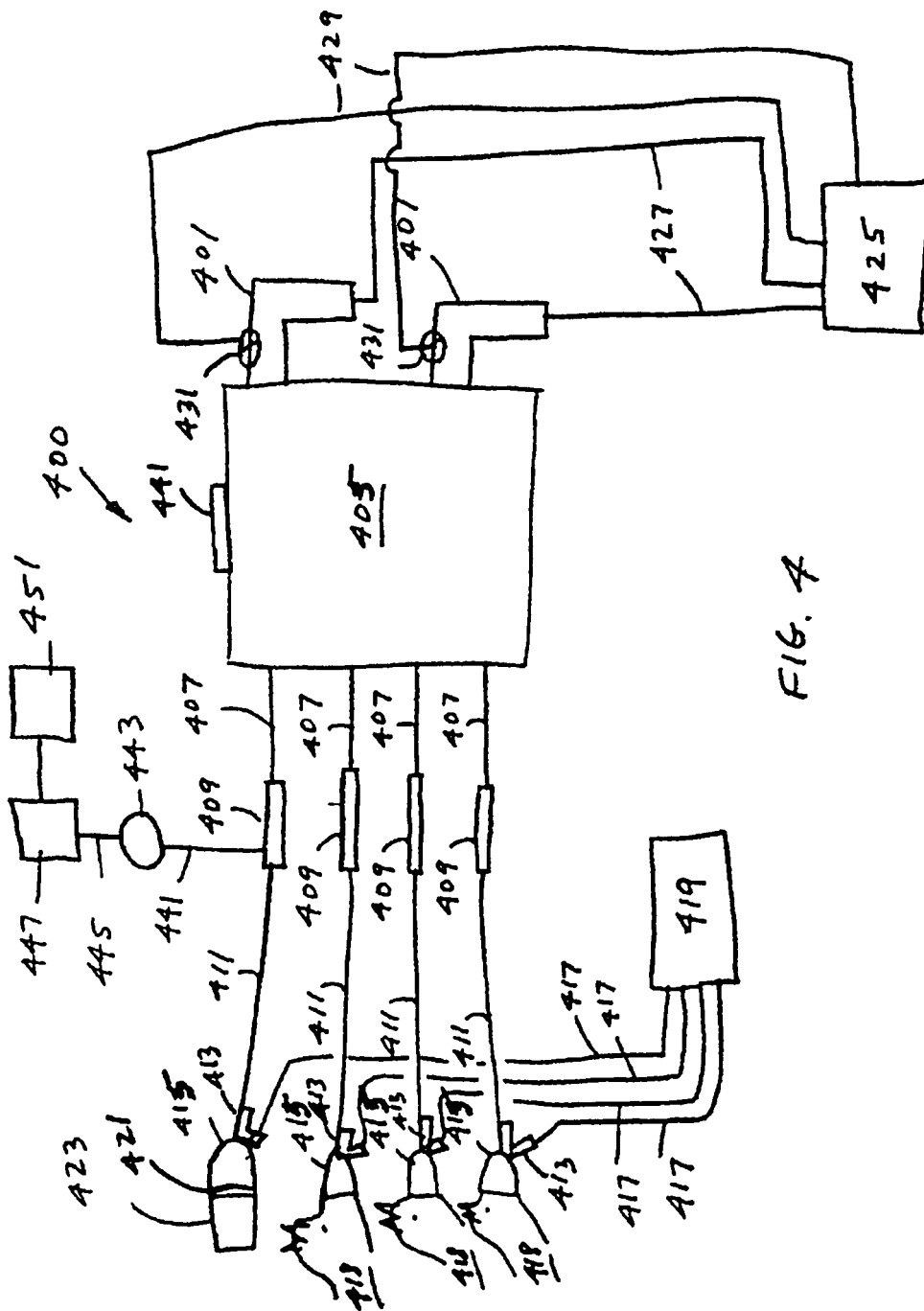


FIG. 4

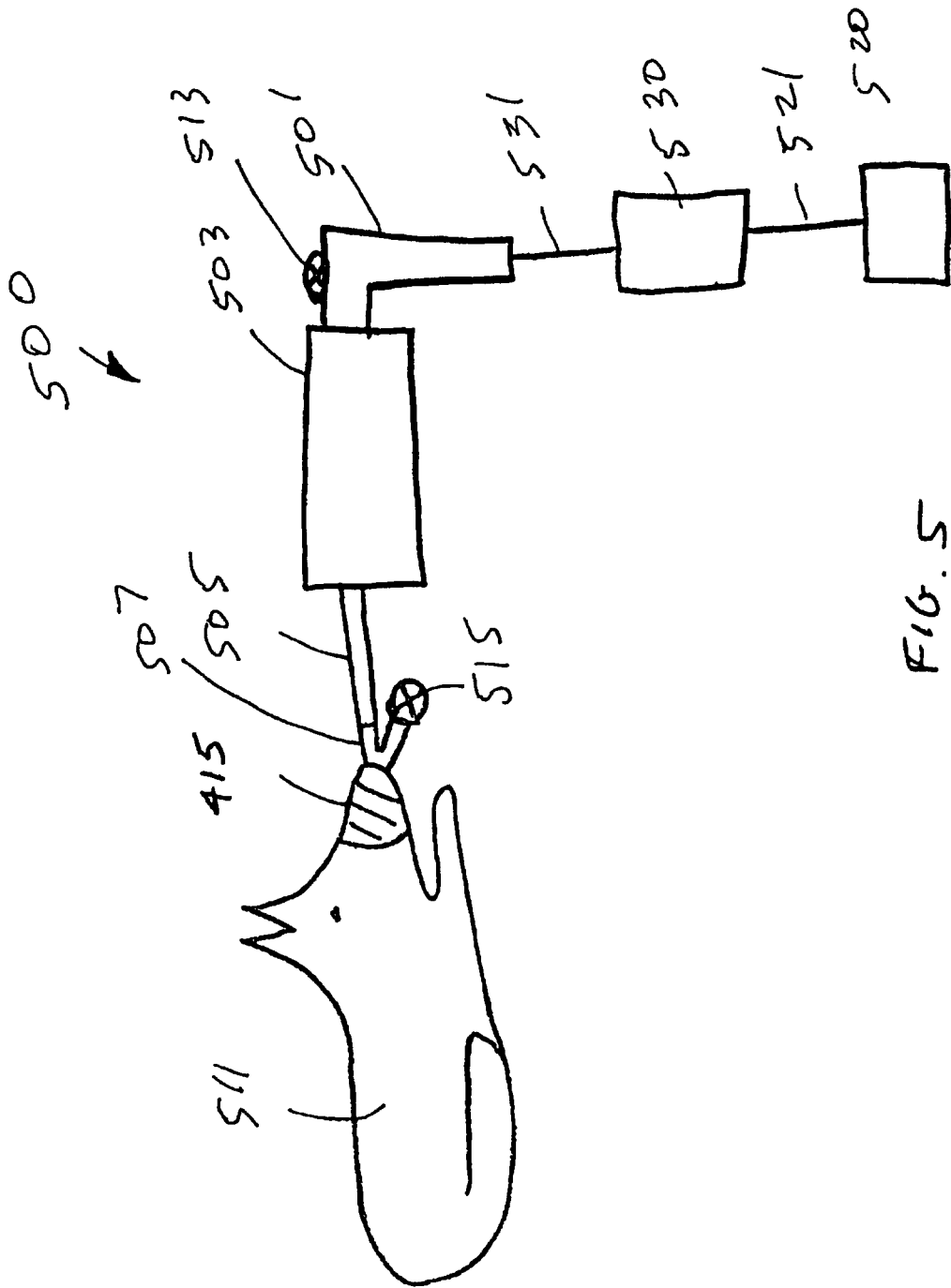


FIG. 5

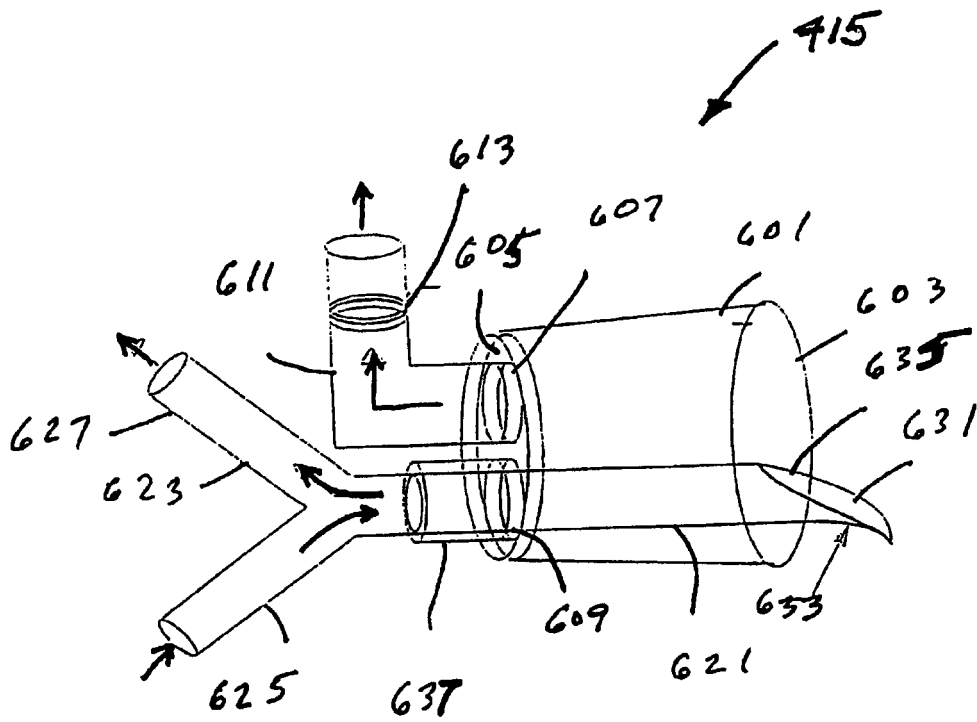


FIG. 6

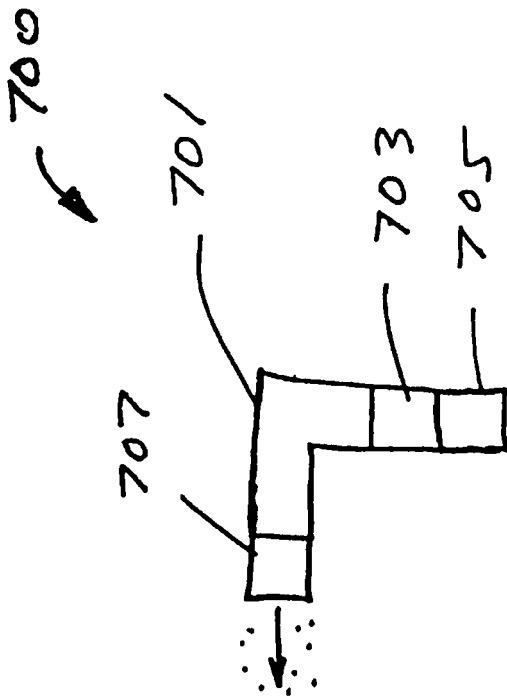


FIG. 7