

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 201**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/045** (2006.01)  
**A61P 7/06** (2006.01)  
**A61P 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05857293 .4**  
96 Fecha de presentación: **29.09.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1804780**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **ALCOHOLES GRASOS DE LONGITUD DE CADENA MEDIA COMO ESTIMULADORES DE LA HEMATOPOYESIS.**

30 Prioridad:  
**01.10.2004 US 614478 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2012**

73 Titular/es:  
**ProMetic BioSciences Inc.**  
**531, Boulevard des Prairies, Edifice 15**  
**Laval, Québec H7V 1B7, CA**

72 Inventor/es:  
**PENNEY, Christopher;**  
**GAGNON, Lyne y**  
**BARABE, Jean**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 376 201 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

Alcoholes grasos de longitud de cadena media como estimuladores de la hematopoyesis

## 5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 60/614.478, presentada el 1 de octubre de 2004.

## 10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al tratamiento de la mielosupresión. En particular, esta incluye el tratamiento de la anemia y/o la neutropenia asociadas con el uso de quimioterapia o radioterapia. La presente invención también se puede utilizar en el tratamiento de la anemia provocada por la insuficiencia renal crónica o en el tratamiento de  
 15 pacientes infectados por VIH con AZT (zidovudina) y/o en el tratamiento de la neutropenia provocada por infecciones, enfermedades hematológicas o deficiencias nutricionales. La presente invención también se refiere a la reducción de la toxicidad farmacológica y el aumento de la eficacia farmacológica. En particular, la presente invención se refiere al uso de alcoholes grasos de longitud de cadena media, tales como octanol, decanol,  
 20 dodecanol o análogos de estos, como estimuladores de la hematopoyesis, la proliferación de células madre hematopoyéticas y/o la proliferación de uno o más de los progenitores de los glóbulos rojos o blancos (por ejemplo, eritrocitos, leucocitos, neutrófilos, granulocitos, megacariocitos o cualquier combinación de estos).

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 La quimioterapia se refiere al uso de agentes citotóxicos tales como, sin carácter limitante, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido, topotecán, irinotecán, taxotere, taxol, 5-fluorouracil, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, carboplatino y clorambucil, para erradicar células y tumores cancerosos. Sin embargo, estos agentes no son específicos y, particularmente en dosis elevadas, son tóxicos para  
 30 las células normales que se dividen rápidamente. La radiación ionizante también es tóxica para las células normales que se dividen rápidamente. Esto suele provocar varios efectos secundarios en pacientes que se someten a quimioterapia o radioterapia. La mielosupresión, que consiste en una reducción grave de la producción de células sanguíneas en la médula ósea, es uno de estos efectos secundarios. Se caracteriza por el desarrollo de anemia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia. La neutropenia crónica grave también se caracteriza por un descenso selectivo del número de neutrófilos circulantes y una mayor susceptibilidad a las infecciones  
 35 bacterianas.

La esencia del tratamiento del cáncer con fármacos quimioterapéuticos consiste en combinar un mecanismo de citotoxicidad con un mecanismo de selectividad para las células tumorales con un elevado grado de proliferación frente a las células huésped. Sin embargo, es poco habitual que los fármacos quimioterapéuticos presenten dicha selectividad. La citotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos limita las dosis administrables, afecta a los ciclos de  
 40 tratamiento y pone seriamente en riesgo la calidad de vida del paciente con cáncer. El tratamiento del cáncer con radioterapia presenta desventajas similares.

Aunque otros tejidos normales también se pueden ver afectados negativamente, la médula ósea es particularmente sensible a los tratamientos específicos de proliferación tales como la quimioterapia o la radioterapia. La toxicidad crónica y grave de la médula ósea, la cual es un efecto secundario común de las terapias del cáncer, provoca una disminución del recuento de células sanguíneas y anemia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y/o trombocitopenia. Una causa de dichos efectos es la disminución del número de células hematopoyéticas replicantes (por ejemplo, células madre pluripotentes y otras células progenitoras), provocada tanto por el efecto letal de los  
 50 agentes citotóxicos o la radiación sobre estas células, como por la diferenciación de las células madre provocada por un mecanismo de retroalimentación inducido por el desgaste de los compartimentos de la médula más maduros. La segunda causa es la reducción de la capacidad de autorregeneración de las células madre, la cual también está relacionada con efectos tanto directos (mutación) como indirectos (envejecimiento de la población de células madre) (Tubiana, M. *et al. Radiotherapy and Oncology* 29:1-17, 1993). De este modo, los tratamientos del cáncer suelen provocar una reducción de los glóbulos rojos o eritrocitos y de los glóbulos blancos o leucocitos (que están constituidos predominantemente por neutrófilos) en la circulación general.

Los eritrocitos son células bicóncavas con forma de disco y no nucleadas, que contienen hemoglobina y son esenciales para el transporte de oxígeno. La hemoglobina es un tetrapéptido que contiene cuatro sitios de unión para el oxígeno. La anemia se refiere a la afección que tiene lugar cuando se produce una reducción por debajo del nivel normal del número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o el volumen de glóbulos rojos empaquetados en la sangre, según se caracteriza mediante la determinación del hematocrito. Se considera que el hematocrito o "volumen de glóbulos rojos" es un indicador particularmente fiable de la anemia. Habitualmente, los valores medios

en adultos sanos del recuento de glóbulos rojos ( $10^6/\text{mm}^3$ ), hemoglobina (g/100 mL) y hematocrito (el volumen de glóbulos rojos empaquetados en mL/100 mL) para hembras y machos (a nivel del mar) son de  $4.8 \pm 0.6$  y  $5.4 \pm 0.9$ , de  $14.0 \pm 2.0$  y  $16.0 \pm 2.0$ , y de  $42.0 \pm 5.0$  y  $47.0 \pm 5.0$ , respectivamente, según se describe en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 8.<sup>a</sup> edición, Apéndice-Tabla A-5, McGraw Hill (1977). En humanos sanos, los eritrocitos se producen en la médula ósea y se liberan a la circulación, donde sobreviven durante aproximadamente 120 días. Posteriormente son eliminados por el sistema de monocitos-fagocitos.

La anemia es un síntoma de varias enfermedades y trastornos. Por lo tanto, se debe clasificar la anemia según sea su etiología. Por ejemplo, la anemia aplásica se caracteriza por la ausencia de la regeneración de los eritrocitos y es resistente a la terapia. En estos pacientes, existe una disminución notable de la población de células madre mieloides, eritroides y trombopoyéticas, lo cual provoca pancitopenia. La anemia hemolítica está provocada por una supervivencia acortada de los eritrocitos y la incapacidad de la médula ósea de compensar su tiempo de vida reducido. Puede ser hereditaria o puede estar provocada por la quimioterapia, una infección o un proceso autoinmunitario. La anemia con deficiencia de hierro se refiere a una forma de anemia que se caracteriza por unas reservas de hierro bajas o inexistentes, una concentración de hierro en suero baja, una concentración de hemoglobina baja o un hematocrito bajo, etc. La deficiencia de hierro es la causa más habitual de anemia. La anemia perniciosa, que suele afectar mayoritariamente a adultos, está provocada por una insuficiencia de la mucosa gástrica para secretar el factor intrínseco adecuado, lo que provoca una absorción deficiente de la vitamina B12. La anemia depranocítica está provocada por un defecto determinado genéticamente en la síntesis de la hemoglobina. Se caracteriza por la presencia de eritrocitos falciformes en la sangre. Los citados anteriormente son solamente algunos ejemplos de los muchos tipos de anemia conocidos en medicina. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, es de especial interés abordar la anemia asociada con el uso de quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del cáncer. Según una declaración publicada en *BioWorld Today* (página 4, 23 de julio de 2002), aproximadamente 1.2 millones de pacientes con cáncer se someterán a quimioterapia citotóxica en los Estados Unidos este año y aproximadamente 800 000 o un 67% de ellos padecerán anemia. Además, la anemia también se relaciona con la enfermedad renal de estadio terminal, como es el caso de los pacientes que requieren diálisis periódica o trasplante de riñón para sobrevivir. Esto cae dentro del contexto de la insuficiencia renal crónica o la situación clínica en la que existe una degradación de la función renal progresiva y normalmente irreversible.

La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína con un peso molecular de 34 000 que se produce en el riñón. La EPO estimula la división y la diferenciación de los progenitores eritroides comprometidos en la médula ósea (células BFU-E) y mantiene la viabilidad celular (inhibición de la apoptosis de las células BFU-E y CFU-E). Los efectos biológicos de la EPO están mediados por receptores. La identidad de los aminoácidos entre diferentes animales es de un 92% entre la EPO humana y la EPO en monos y de un 80% entre la EPO humana y la EPO en ratones. El estímulo primario para la biosíntesis de la EPO es la hipoxia tisular. Sin embargo, como se puede sobreentender a partir de lo mencionado anteriormente, la EPO posee un potencial terapéutico significativo para el tratamiento de ciertas anemias. Por ejemplo, la EPO se puede emplear para tratar la anemia provocada por una producción endógena reducida de EPO, la cual puede estar causada por un riñón dañado o no funcional (por ejemplo, insuficiencia renal crónica, como se ha mencionado anteriormente). Como alternativa, la EPO se puede emplear para tratar la anemia provocada por una médula ósea dañada y, como consecuencia, una proliferación reducida de los progenitores de los eritrocitos (p. ej., células BFU-E), que aparece como consecuencia del tratamiento de pacientes con cáncer con quimioterapia o radioterapia citotóxicas (como se ha mencionado también anteriormente). Existen varias formas de EPO recombinante disponibles en el mercado. Se diferencian por el sistema de expresión empleado en su producción y por los sitios y grados de glicosilación de la proteína. La epoyetina alfa se expresa en las células CHO y se puede adquirir con la marca registrada de PROCIT<sup>®</sup>, EPOGEN<sup>®</sup> o EPREX<sup>®</sup>. Del mismo modo que la EPO, la epoyetina alfa contiene tres sitios de N-glicosilación en residuos de asparagina (Asn): Asn 19, Asn 33 y Asn 78. La epoyetina beta también se puede N-glicosilar en tres sitios. La epoyetina omega se puede N-glicosilar en Asn 24, Asn 28 y Asn 83 y se puede O-glicosilar parcialmente en un residuo de serina (Ser 126). Recientemente, se ha aprobado una versión hiperglicosilada de la EPO, que contiene cinco sitios de N-glicosilación. Consiste en una forma de liberación lenta o extendida de la epoyetina alfa con la marca registrada de ARANESP<sup>®</sup>. Esta proteína presenta una mayor actividad biológica, en comparación con la forma natural, debido a que posee una semivida en suero aproximadamente tres veces mayor. Sin embargo, el uso de estas proteínas glicosiladas supone un coste económico elevado y está restringido, ya que se tienen que producir empleando tecnología recombinante.

En individuos con recuentos sanguíneos normales, los neutrófilos constituyen aproximadamente un 60% de los leucocitos totales (*SI Units Conversion Guide*, 66-67, 1992, N. Engl. J. Med. Books). Sin embargo, incluso uno de cada tres pacientes que reciben un tratamiento de quimioterapia para el cáncer podrían sufrir neutropenia. El recuento de neutrófilos normal medio en adultos humanos sanos es del orden de 4400 células/ $\mu\text{L}$ , con un intervalo de 1800-7700 células/ $\mu\text{L}$ . Un recuento comprendido entre 1000 células/ $\mu\text{L}$  y 500 células/ $\mu\text{L}$  indica neutropenia moderada y un recuento de 500 células/ $\mu\text{L}$  o inferior indica neutropenia grave. Los pacientes con estadios de mielosupresión tienen tendencia a sufrir infecciones y frecuentemente padecen trastornos de coagulación, que requieren hospitalización. La falta de neutrófilos y plaquetas es la causa principal de morbilidad y mortalidad tras los tratamientos del cáncer y contribuye al elevado coste de la terapia del cáncer. En estas afecciones mencionadas anteriormente, el uso de cualquier agente capaz de inhibir la apoptosis de los neutrófilos o de estimular la activación

y la movilización de los neutrófilos podría tener valor terapéutico. Los esfuerzos para restaurar el sistema inmunitario del paciente después de la quimioterapia implican el uso de factores de crecimiento hematopoyético para estimular que las células madre remanentes proliferen y se diferencien para obtener células maduras que combatan infecciones.

5 En los trasplantes de médula ósea, también se ha explotado un fenómeno conocido como "movilización", para cultivar mayores cantidades de células progenitoras/madre a partir de sangre periférica. Este método se utiliza actualmente en el trasplante de médula ósea autóloga o alogénica. Se emplean factores de crecimiento para aumentar el número de células madre progenitoras periféricas que se deben cultivar antes de la terapia  
10 mieloablata y la infusión de células madre progenitoras.

La terapia después del trasplante de médula ósea también puede contrarrestar la neutropenia. Sin embargo, estos tratamientos requieren 10-15 días de tratamiento, lo que deja a los pacientes en un estado vulnerable a las infecciones. Los agentes capaces de estimular las células madre de la médula ósea pueden facilitar y acelerar el  
15 injerto de las células madre, lo que permite acortar el periodo neutropénico después del trasplante de médula ósea.

Aunque los factores de crecimiento hematopoyético tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) pueden ejercer dichas acciones, su uso comporta un elevado coste económico, ya que se tienen que producir empleando tecnología recombinante. Dichos tratamientos paliativos postterapéuticos son innecesarios cuando los pacientes están "quimio protegidos"  
20 frente a la inmunosupresión.

Por consiguiente, se necesitan nuevas composiciones y métodos para reducir los efectos secundarios indeseados de los estadios de mielosupresión inducidos por la quimioterapia y/o la radioterapia.  
25

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención satisface la necesidad de agentes quimio protectores, los cuales proporcionan un método novedoso para la estimulación del sistema hematopoyético en un paciente. La presente invención también  
30 proporciona un método novedoso para tratar los efectos mielosupresores de la quimioterapia, la radioterapia o cualquier otra situación en la que la estimulación del sistema hematopoyético pueda ser de valor terapéutico tal como, sin carácter limitante, la anemia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y/o trasplante de médula ósea.

35 De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se administra una composición que comprende uno o más alcoholes grasos de cadena media (p. ej., octanol, decanol, dodecanol) o sus ésteres de alquilo en un portador farmacéuticamente aceptable a un paciente en una cantidad eficaz para estimular la hematopoyesis. Esto puede reducir de forma significativa los efectos adversos de la quimioterapia y la radioterapia (p. ej., la mielosupresión).

40 Un objetivo de la presente invención se refiere al uso de alcoholes grasos de cadena media (p. ej., octanol, decanol, dodecanol) o sus ésteres de alquilo como factores estimuladores de la hematopoyesis o agentes quimio protectores.

Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de alcoholes grasos de cadena media (p. ej., octanol, decanol, dodecanol) o sus ésteres de alquilo para el tratamiento de la mielosupresión provocada por la quimioterapia y/o la  
45 radioterapia.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un método eficaz para proporcionar quimio protección a un paciente.

50 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método eficaz para aumentar la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia en un paciente.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método eficaz para reducir o eliminar la anemia o la neutropenia inducidas por la quimioterapia o la radioterapia en un paciente.

55 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar la neutropenia provocada por una enfermedad hematológica, o una infección, o una deficiencia nutricional o la neutropenia inducida por fármacos.

Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método para tratar la anemia provocada por una insuficiencia renal crónica, o una enfermedad renal de estadio terminal, o provocada por un procedimiento médico o quirúrgico, o la anemia inducida por fármacos.  
60

Finalmente, otro objeto de la presente invención es proporcionar un método que provoque efectos adversos mínimos o que no provoque ningún efecto adverso en el paciente.

Estos y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes después de revisar la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 La Figura 1 muestra el efecto del octanol o decanol sobre el recuento de glóbulos blancos de la médula ósea.
- La Figura 2 muestra el efecto del octanol, decanol o dodecanol sobre el recuento de glóbulos blancos periféricos.
- 10 La Figura 3 muestra el efecto del octanol, decanol o dodecanol sobre el recuento de glóbulos rojos del bazo. La Fig. 3A muestra los efectos del octanol y dodecanol y la Fig. 3B muestra los efectos del octanol y decanol.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La quimioterapia y la radioterapia destruyen las células hematopoyéticas de la médula ósea. Posteriormente, el paciente puede ver mermado gravemente su número de eritrocitos, plaquetas y neutrófilos. La anemia provoca fatiga, falta de energía y dificultad para respirar. La trombocitopenia provoca un tiempo de coagulación prolongado y trastornos hemorrágicos. La neutropenia expone el paciente a un mayor riesgo de infección. La mielosupresión es un factor limitante de la dosis en el tratamiento del cáncer.

20 La presente invención se refiere a un método para restaurar el sistema hematopoyético de un paciente. Los métodos actuales empleados con este fin utilizan factores de crecimiento de glicoproteínas o citocinas. Por ejemplo, la eritropoyetina se puede emplear para estimular la proliferación y maduración de las células eritroides sensibles de la médula ósea. La eritropoyetina está aprobada para uso humano en el tratamiento de la anemia cuando sea  
 25 adecuado: p. ej., la anemia provocada por la incapacidad de producir un número suficiente de eritrocitos. Sin embargo, existen limitaciones que restringen el uso de la eritropoyetina. Además, muchas de estas limitaciones son comunes en el uso médico de citocinas glicoproteicas recombinantes (disponibilidad, toxicidad y eficacia, especialmente con un uso crónico). Por ejemplo, algunos pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante desarrollan una respuesta inmunitaria a la glicoproteína, que provoca una aplasia pura de glóbulos  
 30 rojos. Cuando esto último sucede, el anticuerpo desarrollado para la proteína recombinante también ataca a la proteína endógena o equivalente del paciente. Posteriormente, el paciente desarrolla una anemia más grave que antes del tratamiento farmacológico.

También se pueden emplear otros factores de crecimiento hematopoyético para restaurar el sistema hematopoyético del paciente, que incluyen el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor de células madre (SCF) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). G-CSF y GM-CSF pueden acortar el periodo total de neutropenia y trombocitopenia, pero todavía existe un intervalo significativo durante el cual el paciente es susceptible a la infección y posee una capacidad deficiente de coagulación sanguínea.

40 Los alcoholes grasos de cadena media hacen referencia a alcoholes alquílicos alifáticos con una longitud de la cadena carbonada de ocho (C8, octanol o alcohol octadecílico), diez (C10, decanol o alcohol decílico) o doce (C12, dodecanol o alcohol dodecílico). A diferencia de los alcoholes de cadenas más cortas, estos alcoholes son poco solubles en agua. Sin embargo, los alcoholes grasos de cadena media gozan de una amplia aplicación industrial y se encuentran en una serie de productos que incluyen plastificantes, disolventes, herbicidas, perfumes y  
 45 tensioactivos. Más importante todavía, los alcoholes grasos de cadena media son materiales atóxicos. Por ejemplo, de acuerdo con la parte 172 del Código de Regulaciones Federales, la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE. UU. reconoce que el octanol, decanol y dodecanol son aditivos seguros para su uso en los alimentos. El Registro de Efectos Tóxicos de Sustancias Químicas (Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional) estipula un LD<sub>50</sub> (oral, ratas) de 3.2 g/kg de peso corporal para el octanol y de 4.7 g/kg de peso corporal para el decanol, los cuales son esencialmente atóxicos.

50 Antes de los inesperados descubrimientos descritos en la presente, se desconocía la eficacia de los alcoholes grasos de cadena media, tales como octanol, decanol, dodecanol o sus ésteres alquílicos, para estimular la hematopoyesis y posteriormente producir eritrocitos y neutrófilos a partir de las células progenitoras mieloides y eritroides. Se describió una actividad similar en nuestras solicitudes internacionales PCT/CA02/00535 y PCT/GB04/00457, en las cuales se divulgó que los triglicéridos y ácidos grasos de cadena media eran capaces de estimular la hematopoyesis y la producción posterior de eritrocitos y neutrófilos. El presente descubrimiento es inesperado porque, a diferencia de lo que ocurre en la materia anterior, los alcoholes que presentan una actividad biológica sistemáticamente significativa son los alcoholes con una longitud de cadena carbonada de diez y de doce,  
 55 mientras que en la materia anterior, eran los ácidos carboxílicos con una longitud de cadena carbonada de ocho y de diez los que presentaban una actividad biológica sistemáticamente significativa. Por consiguiente, la actividad biológica significativa viene determinada por otros factores, a parte de la capacidad para tolerar un grupo principal polar (p. ej., hidroxilo, carboxilato) en el extremo de la cadena hidrocarbonada. De hecho, otro grupo principal polar, un resto de aldehído, proporcionó compuestos que no fueron capaces de estimular la hematopoyesis.

La presente invención puede estimular la hematopoyesis en un mamífero, incluido un ser humano, empleando uno o más alcoholes grasos de cadena media de fórmula  $H_3C(CH_2)_nOH$ , donde n es un número entero de 7 a 11, y sus ésteres alquílicos. Se pueden emplear para tratar los efectos mielosupresores de la quimioterapia, la radioterapia o cualquier otra situación en la que la estimulación del sistema hematopoyético pueda ser de valor terapéutico tal como, sin carácter limitante, la anemia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia y/o trasplante de médula ósea.

Se emplea una cantidad farmacológicamente eficaz de los alcoholes grasos de cadena media y sus ésteres alquílicos. Dicha cantidad eficaz se puede determinar variando su dosis para alcanzar el o los efectos terapéuticos deseados tales como, por ejemplo, la reducción de los efectos adversos de la quimioterapia y/o la radioterapia. Los alcoholes grasos de cadena media y sus ésteres alquílicos, como principio(s) activo(s) farmacéutico(s), se pueden formular en una composición farmacéutica con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de afecciones patológicas que se pueden tratar incluyen, sin carácter limitante: la mielosupresión provocada por la quimioterapia y/o la radioterapia, y la anemia e inmunosupresión posteriores; la neutropenia transitoria o crónica provocada por enfermedades hematológicas, tal como la neutropenia idiopática crónica, o la provocada por infecciones virales o bacterianas, o una deficiencia nutricional, o neutropenia inducida por fármacos; la anemia provocada por una insuficiencia renal crónica, especialmente en los pacientes con una enfermedad renal de estadio terminal, o la provocada por procedimientos médicos tales como la cirugía ortopédica o el uso de fármacos antirretrovirales. La anemia o neutropenia inducidas por la quimioterapia y/o la radioterapia se pueden reducir o eliminar.

También se puede proporcionar quimioprotección para un mamífero, incluido un ser humano. De este modo, se puede aumentar la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia en un mamífero, incluido un ser humano, y evitar los efectos secundarios. La quimioterapia y/o la radioterapia, combinadas con la quimioprotección, pueden lograr un beneficio terapéutico para su receptor.

Preferentemente, el tratamiento causa efectos adversos mínimos o nulos en su receptor.

En una realización preferida de la presente invención, se emplea como principio farmacéutico activo o medicamento el decanol (el alcohol con una longitud de cadena carbonada de diez) y/o el dodecanol (el alcohol con una longitud de cadena carbonada de doce). Además, cuando sea adecuado para la preparación de un fármaco con propiedades físico-químicas deseadas o en un formato de profármaco (p. ej., susceptible a esterasas no específicas), también se podrán preparar ésteres alquílicos de cadena corta (de uno a cuatro átomos de carbono) para su uso como medicamento. Sin embargo, esto no excluye el uso del alcohol menos biológicamente activo con una longitud de cadena carbonada de ocho, ya sea octanol o un éster alquílico de cadena corta, donde el componente ácido es el ácido acético, propiónico o butírico. Como alternativa, es incluso posible preparar un éster alquílico que proceda de la condensación de un alcohol graso de cadena media con un ácido graso de cadena media. De forma similar, cualquier otra modificación química obvia para un experto en la materia quedará incluida en el alcance de esta invención. Dichas modificaciones obvias incluyen otros formatos de profármacos, que incluyen la derivatización del alcohol mediante la unión de azúcares, aminoácidos y péptidos, que pueden servir también para mejorar la hidrosolubilidad del alcohol. En la dirección opuesta, se puede obtener un agente más activo con una menor hidrosolubilidad mediante la esterificación del ácido caprílico o cáprico con los alcoholes grasos de cadena media de esta invención.

La presente invención se refiere al uso de alcoholes grasos de cadena media o sus ésteres alquílicos como factores de crecimiento o activación de la hematopoyesis y, más particularmente, como estimuladores de la producción de células progenitoras de neutrófilos y eritrocitos. Cuando se emplean en quimioterapia y radioterapia, los alcoholes grasos de cadena media se administran antes, durante y/o después del tratamiento, para acortar el periodo de anemia y/o neutropenia y para acelerar la recuperación del sistema hematopoyético. Además, es posible emplear una combinación de alcoholes grasos de cadena media junto con sus ésteres alquílicos u otros análogos en varios puntos del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Como alternativa, es posible administrar la combinación simultáneamente: antes, durante y/o después del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. En casos de anemia o neutropenia graves, se emplea el alcohol graso de cadena media como agente terapéutico. Los alcoholes grasos de cadena media también se pueden emplear después del trasplante de médula ósea para estimular las células madre de la médula ósea y, de este modo, acortar el periodo de tiempo necesario para recuperarse de la anemia o neutropenia.

Según se emplea en la presente, los alcoholes grasos de cadena media tales como octanol, decanol o dodecanol hacen referencia a una composición que comprende dicho principio activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Según se emplea en la presente, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no interfiere con los efectos fisiológicos de los alcoholes grasos de cadena media tales como octanol, decanol o

dodecanol, y que es atóxica para los mamíferos, incluidos los humanos.

El octanol, decanol o dodecanol de la presente invención se pueden formular empleando octanol, decanol o dodecanol y portadores farmacéuticamente aceptables, utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia (Merck Index, Merck & Co., Rahway, NJ). Estas composiciones incluyen, sin carácter limitante, sólidos, líquidos, aceites, emulsiones, geles, aerosoles, inhalantes, aerosoles, cápsulas, pastillas, parches y supositorios.

Todos los métodos pueden incluir el paso de asociar el o los principios activos con el portador, el cual constituye uno o más de los ingredientes adicionales.

Según se emplea en la presente, el término "quimioterapia" se refiere a un proceso de eliminación de células proliferativas utilizando un agente citotóxico. Se pretende que la expresión "después de la quimioterapia" cubra todas las situaciones en las que se administre una composición después de la administración de un agente citotóxico, independientemente de que se haya administrado previamente e independientemente además de la persistencia del efecto del agente citotóxico administrado.

Cuando el método de esta invención se aplica a la quimioterapia, se puede administrar octanol, decanol o dodecanol antes, durante o después de la quimioterapia (es decir, antes, durante o después de la administración de un agente citotóxico).

La expresión "agente citotóxico" se refiere a un agente que elimina células con un elevado grado de proliferación: p. ej., células tumorales, células infectadas por virus o células hematopoyéticas. Los ejemplos de un agente citotóxico que se puede emplear para llevar a cabo la invención incluyen, sin carácter limitante, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido, topotecán, irinotecán, taxotere, taxol, 5-fluorouracil, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, carboplatino, clorambucil y un agonista de cualquiera de los compuestos anteriores. Un agente citotóxico también puede ser un agente antiviral: p. ej., AZT/zidovudina (es decir, 3'-azido-3'-desoxitimidina) o 3TC/lamivudina (es decir, 3-tiacitidina).

Según se emplea en la presente, el término "quimioprotección" se refiere a la protección que se proporciona a un mamífero, incluido un ser humano, frente a los efectos tóxicos procedentes del tratamiento del mamífero con un agente quimioterapéutico. En la mayoría de los casos, este último es un agente citotóxico cuyo efecto terapéutico es debido a su capacidad para interferir en o inhibir algún aspecto de la replicación del ADN, la transcripción del ARN o la translación posterior de las proteínas. Por consiguiente, un agente quimio protector hace referencia a cualquier compuesto administrado a un mamífero que protegería al mamífero, o facilitaría la recuperación del mamífero, de los efectos tóxicos resultantes del tratamiento del mamífero con un agente quimioterapéutico.

Un experto en la materia podrá diagnosticar anemia y determinar su gravedad. El término "anemia" se puede referir a la afección que tiene lugar cuando se produce una reducción por debajo del nivel normal del número de eritrocitos, la cantidad de hemoglobina o el volumen de glóbulos rojos empaquetados. Estos criterios clínicos pueden variar. La anemia puede ser el resultado de una reducción de la masa de glóbulos rojos circulantes, entre otros factores. Un experto en la materia también podrá determinar la eficacia del tratamiento. Puede proporcionar un efecto paliativo.

Un experto en la materia podrá diagnosticar neutropenia y determinar su gravedad. El término "neutropenia" se puede referir a la afección que tiene lugar cuando se produce una reducción por debajo del nivel normal del número de neutrófilos. Estos criterios clínicos pueden variar. Un experto en la materia también podrá determinar la eficacia del tratamiento. Puede proporcionar un efecto paliativo.

En una realización preferida, la composición farmacéutica se presenta en una forma adecuada para la administración oral, sublingual, rectal, tópica, por inhalación (aerosol nasal), intramuscular, intradérmica, subcutánea o intravenosa.

Se sobreentenderá que la cantidad de una composición de la invención necesaria para su uso en el tratamiento variará dependiendo de la vía de administración, la naturaleza de la afección que se ha de tratar, la edad y el estado del paciente y, en última instancia, dependerá del criterio del médico responsable. La dosis deseada se puede presentar de manera adecuada como una dosis única o como dosis divididas suministradas en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres o más dosis por día, según sea necesario para efectuar o lograr el tratamiento. El término "tratamiento" o "tratar" incluye cualquier terapia de una enfermedad o afección existente y cualquier profilaxis de la enfermedad o afección (p. ej., anemia, neutropenia) en un mamífero, incluido un ser humano. Esto incluye (a) prevenir que la enfermedad o afección se desarrolle en un paciente que pueda estar predispuesto a sufrir la enfermedad, pero al cual todavía no se le haya diagnosticado, (b) inhibir o detener el desarrollo de la enfermedad o afección y (c) aliviar la enfermedad o afección provocando su regresión o la paliación de uno o más de sus síntomas.

Aunque es posible que, para su uso en un tratamiento médico, los alcoholes grasos de cadena media tales como octanol, decanol o dodecanol se puedan administrar en forma del agente químico puro, es preferible presentar el

principio farmacéutico activo como una formulación o composición farmacéutica. Una composición atóxica se forma por la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente tales como, por ejemplo, sin carácter limitante, manitol, lactosa, trehalosa, almidón, estearato de magnesio, talco, celulosa, carboximetilcelulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, glicerol, carbonato de magnesio, citrato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, fosfato de sodio y glicina.

En una realización preferida de la invención, la cantidad de principio activo administrada es tal que la concentración en sangre (en forma libre y/o unida a la albúmina del suero) sea mayor de 1  $\mu$ M. En otras realizaciones, la concentración en sangre puede ser mayor de 1 mM. En otra realización preferida de la invención, puede ser necesario alcanzar una concentración local suficiente de un principio farmacéutico activo para obtener un efecto biológica o médicamente significativo en un tejido objetivo (p. ej., la médula ósea). Dicha concentración relativamente elevada de principio farmacéutico activo puede ser necesaria, al menos en el tejido objetivo, ya que puede ser que el octanol, decanol o dodecanol de la presente invención necesiten formar una estructura agregada o miscela para provocar una respuesta biológica. Una dosis única puede comprender una cantidad total de aproximadamente 1 g a aproximadamente 10 g de principio activo (y cualquier intervalo intermedio de estos).

En otra realización, la composición farmacéutica se presenta en una forma adecuada para la administración enteral, mucosal (incluidas la sublingual, pulmonar y rectal), parenteral (incluidas la intramuscular, intradérmica, subcutánea e intravenosa) o tópica. Cuando sea adecuado, las formulaciones se pueden presentar de forma conveniente en unidades de dosis discretas y se pueden preparar utilizando cualquiera de los métodos de uso común en el campo farmacéutico. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el principio farmacéutico activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, conformar el producto para obtener la forma deseada. Cuando se desee, se pueden emplear las formulaciones descritas anteriormente adaptadas para obtener una liberación sostenida del principio farmacéutico activo. Las formulaciones de liberación sostenida de uso común en la materia incluyen el uso de liposomas, polímeros biocompatibles, inyección en bolo o infusión continua.

Los alcoholes grasos de cadena media también se pueden emplear combinados con otros agentes terapéuticamente activos tales como los agentes citotóxicos contra el cáncer u otros agentes contra el cáncer (fármacos reguladores o moduladores del sistema inmunitario o vacunas terapéuticas o fármacos antiangiogénicos, ácidos grasos de cadena media o sus triglicéridos, etc.) o fármacos inmunosupresores (incluidos los fármacos antiinflamatorios). Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar tanto secuencial como simultáneamente en formulaciones farmacéuticas combinadas o separadas. La combinación mencionada anteriormente se puede presentar de manera conveniente para su uso en forma de una formulación farmacéutica y, de este modo, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación definida anteriormente junto con un portador farmacéuticamente aceptable de esta comprenden un aspecto adicional de la invención.

Como alternativa, se puede administrar de forma simultánea o separada al menos una cantidad farmacológicamente eficaz de un factor estimulador de colonias humano (p. ej., G-CSF o GM-CSF) o una eritropoyetina humana junto con el alcohol graso de cadena media o su éster alquílico. La administración simultánea puede reducir la cantidad del factor estimulador de colonias o la eritropoyetina necesaria para estimular la hematopoyesis u otro efecto del factor estimulador de colonias o de la eritropoyetina. La administración por separado del factor estimulador de colonias o la eritropoyetina puede realizarse antes y/o después de la administración del alcohol graso de cadena media o su éster alquílico.

## Ejemplos

A continuación se ilustra con más detalle la práctica de esta invención, pero no se pretende limitarla.

Estudios de quimioprotección: Inducción *in vivo* de protección o proliferación de células inmunes por acción de un alcohol graso de cadena media.

Se sometieron a un tratamiento de inmunosupresión ratones C57BL/6 hembra, de 6 a 8 semanas de edad, mediante la administración de 200 mg/kg de ciclofosfamida (CY) por vía intravenosa en el día 0. Para examinar el efecto inmunoprotector del alcohol graso de cadena media, los ratones se trataron previamente en los días -3, -2 y -1 administrando el compuesto por vía oral. Los ratones se sacrificaron en el día +5 mediante punción cardíaca y dislocación cervical. Después de sacrificarlos, se trituraron los tejidos en un tampón de PBS y se contaron las células en un hemocitómetro.

Se observó un aumento significativo del recuento de glóbulos blancos de la médula ósea en el tratamiento oral previo con decanol (Fig. 1). Además, algunos de los animales tratados volvieron a un "nivel de línea de base" en cuanto al recuento de glóbulos blancos de la médula ósea, en comparación con animales que no se habían sometido al tratamiento inmunosupresor (control).



Además, se observó un aumento no significativo del recuento de glóbulos blancos periféricos con octanol, decanol o dodecanol (Fig. 2).

5 Además, se observó un aumento significativo del recuento de glóbulos rojos en el bazo en el tratamiento oral previo con octanol, decanol o dodecanol (Fig. 3).

10 Todas las modificaciones y sustituciones derivadas del contenido de las reivindicaciones y el intervalo de sus equivalentes legales se deben incluir en su alcance. Toda reivindicación que emplee la expresión “que comprende” permite la inclusión de otros elementos dentro del alcance de la reivindicación; la invención también se describe mediante dichas reivindicaciones empleando la expresión “que consiste esencialmente en” (es decir, permite la inclusión de otros elementos dentro del alcance de la reivindicación siempre que no afecten materialmente a la operación de la invención) y la expresión “que consiste” (es decir, permite la inclusión de solo los elementos enumerados en la reivindicación que no sean impurezas ni actividades inconsecuentes que se asocian normalmente con la invención) en lugar de la expresión “que comprende”. Se puede emplear cualquiera de estas tres expresiones para reivindicar la invención.

15 Se sobreentenderá que no se debe interpretar que un elemento descrito en esta memoria descriptiva sea una limitación de la invención reivindicada, a menos que se mencione explícitamente en las reivindicaciones. De este modo, las reivindicaciones representan la base para determinar el alcance de la protección legal concedida, en lugar de una limitación de la memoria descriptiva que se redacta en las reivindicaciones. En contraposición, la materia anterior queda explícitamente excluida de la invención en el caso de realizaciones específicas que anticiparían la invención reivindicada o destruirían su contenido novedoso.

20 Además, no se pretende establecer ninguna relación particular entre o sobre las limitaciones de una reivindicación, a menos que dicha relación se mencione explícitamente en la reivindicación (p. ej., la disposición de los componentes en una reivindicación de un producto o el orden de los pasos en una reivindicación de un método no suponen una limitación de la reivindicación, a menos que se mencione explícitamente lo contrario). Todas las combinaciones y permutaciones posibles de los elementos individuales descritos en la presente se consideran aspectos de la invención.

30

## REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición que comprende uno o más compuestos descritos mediante la fórmula 1:



donde  $n = 7-11$ , para la producción de un medicamento para estimular la hematopoyesis en un paciente que necesite tratamiento.

10 2. El uso de la reivindicación 1, donde dicha composición comprende al menos decanol.

3. El uso de la reivindicación 1, donde dicha composición comprende al menos dodecanol.

15 4. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde se administra al menos un componente de dicha composición para alcanzar una concentración superior a  $1 \mu\text{M}$  en sangre.

5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con mielosupresión provocada por la quimioterapia.

20 6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con mielosupresión provocada por la radioterapia.

7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con neutropenia provocada por la quimioterapia.

25 8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con neutropenia provocada por la radioterapia.

30 9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con anemia provocada por la quimioterapia.

10. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con anemia provocada por la radioterapia.

35 11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con neutropenia provocada por una enfermedad hematológica, o una infección, o una deficiencia nutricional o neutropenia inducida por fármacos.

40 12. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde dicha composición estimula la hematopoyesis en pacientes con anemia provocada por insuficiencia renal crónica, o una enfermedad renal de estadio terminal, o provocada por un procedimiento médico o quirúrgico, o la anemia inducida por fármacos.

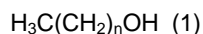
45 13. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicha composición se administra simultáneamente con una cantidad farmacológicamente eficaz de un factor estimulador de colonias humano, y donde la cantidad farmacológicamente eficaz del factor estimulador de colonias se reduce en presencia de dicha composición.

50 14. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicha composición se administra por separado de una cantidad farmacológicamente eficaz de un factor estimulador de colonias humano, y donde la administración se puede realizar antes y/o después de administrar dicha composición pero no se puede administrar simultáneamente.

15. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicha composición se administra simultáneamente con una cantidad farmacológicamente eficaz de una eritropoyetina, donde la cantidad farmacológicamente eficaz de la eritropoyetina se reduce en presencia de dicha composición.

55 16. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde dicha composición se administra por separado de una cantidad farmacológicamente eficaz de una eritropoyetina humana, donde la administración se puede realizar antes y/o después de administrar dicha composición pero no se puede administrar simultáneamente.

60 17. Una composición que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de uno o más compuestos descritos mediante la fórmula 1:



donde  $n = 7-11$ , para su uso en la estimulación de la hematopoyesis en un paciente que necesite tratamiento.

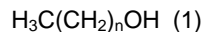
18. La composición de la reivindicación 17, donde dicha composición comprende al menos decanol.

19. La composición de la reivindicación 17, donde dicha composición comprende al menos dodecanol.

5 20. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, donde dicha composición comprende además una cantidad farmacológicamente eficaz de un factor estimulador de colonias humano.

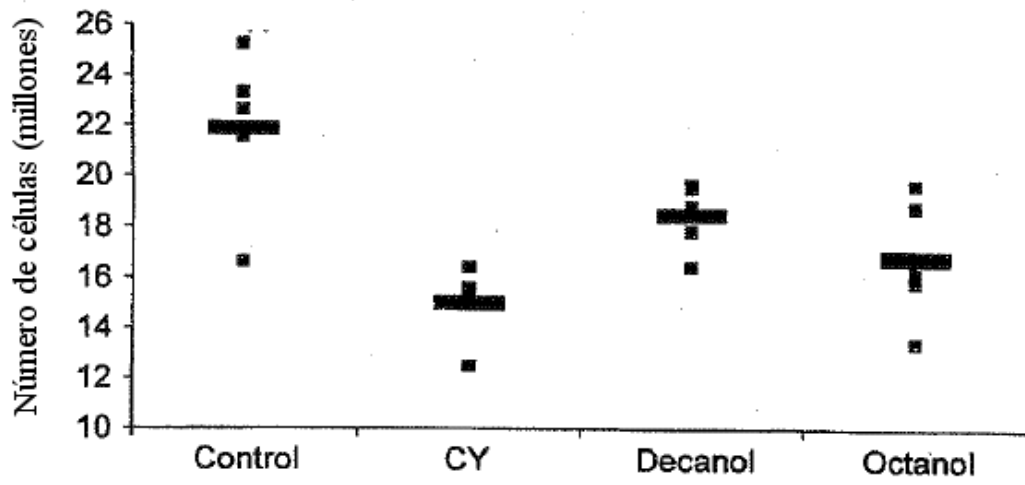
21. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 17-19, donde dicha composición comprende además una cantidad farmacológicamente eficaz de una eritropoyetina humana.

10 22. Uno o más compuestos seleccionados del grupo constituido por los compuestos descritos mediante la fórmula 1:

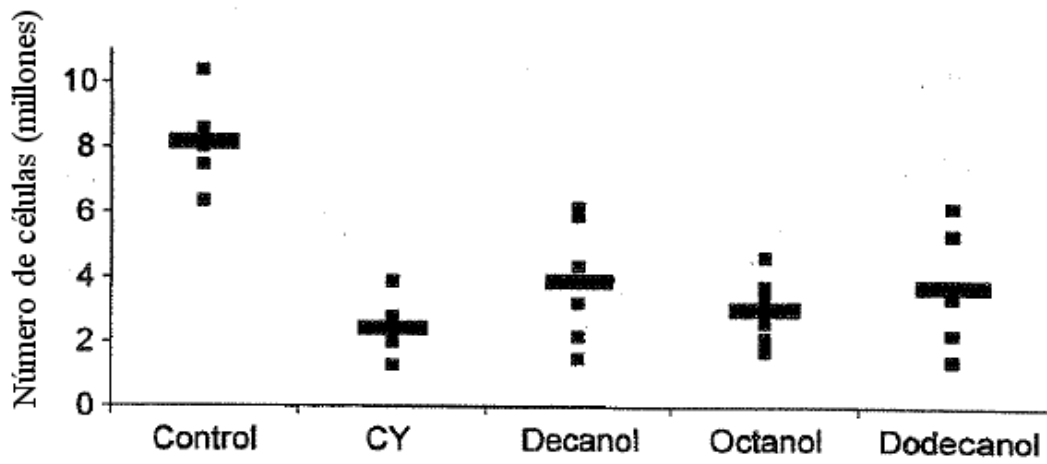


15 donde  $n = 7-11$ , para su uso con el fin de aumentar el número de glóbulos rojos y/o blancos en un paciente que necesite tratamiento.

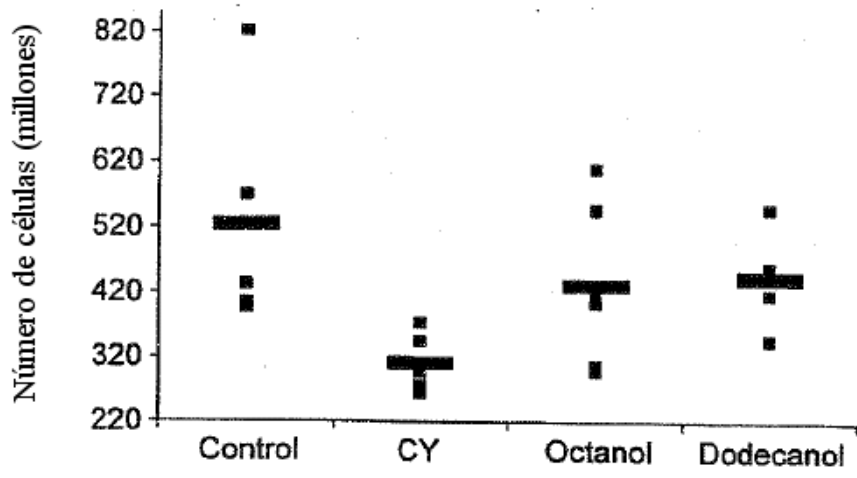
23. El uso de la reivindicación 22, donde el compuesto consiste en decanol.



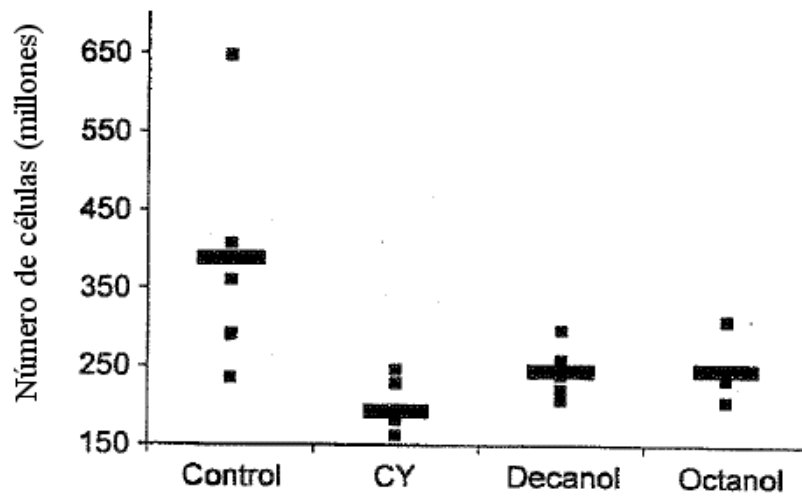
*Fig. 1*



*Fig. 2*



*Fig. 3A*



*Fig. 3B*